

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2018

N° : 116

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention : D.E.S Médecine Interne

PAR

Aurore MEYER
Née le 06/04/1988 à Colmar (68)

**Neutropénie dans le lupus érythémateux disséminé : prévalence,
caractéristiques et conséquences cliniques : résultats d'une large cohorte
franco-germanique LBBR.**

Président du jury : Professeur Anne Sophie Korganow
Directeur de thèse : Professeur Anne Sophie Korganow



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
 (U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Accesseur du Doyen (13.01.10 et 03.02.11)
- Doyens honoraires : (1978-1983)
(1983-1988)
(1988-1994)
(1994-2001)
(3.10.01-7.02.11)
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

M. DENEKEN Michel
 M. SIBILIA Jean
 M. GOICHOT Bernard
 M. DORNER Marc
 M. MANTZ Jean-Marie
 M. VINCENDON Guy
 M. GERLINGER Pierre
 M. LUDER Bertrand
 M. VICENTE Gilbert
 M. LE REST François

Édition MARS 2018
 Année universitaire 2017-2018

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
 DE STRASBOURG (HUS)
 Directeur général :
 M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétiq ue humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak
 DOLLFUS Hélène

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.05.2018)
 Génétique clinique (01.10.2014 au 31.05.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

| NOM et Prénoms | C* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|--------------|--|--|
| ADAM Philippe PO001 | NRP0 NCS | * Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| AKLADIOS Cherif PO191 | NRP0 NCS | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| ANDRES Emmanuel PO002 | NRP0 CS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC | 53.01 Option : médecine interne |
| ANHEIM Mathieu PO003 | NRP0 NCS | * Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 45.01 Neurologie |
| ARNAUD Laurent PO186 | NRP0 NCS | * Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre | 50.01 Rhumatologie |
| BACHELLIER Philippe PO004 | RP0 CS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation /HP | 53.02 Chirurgie générale |
| BAHRAM Sélimak PO005 | NRP0 CS | * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| BALDAUF Jean-Jacques PO006 | NRP0 NCS | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| BAUMERT Thomas PO007 | NRP0 CU | * Pôle HépatO-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'HépatO-Gastro-Entérologie / NHC | 52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie |
| Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170 | NRP0 NCS | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| BEAUJEU Remy PO008 | NRP0 Resp | * Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales * Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| BECMEUR François PO009 | RP0 NCS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |
| BERNA Fabrice PO192 | NRP0 NCS | * Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 45.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes |
| BERTSCHY Gilles PO013 | NRP0 CS | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil | 45.03 Psychiatrie d'adultes |
| BIERRY Guillaume PO175 | NRP0 NCS | * Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| BILBAULT Pascal PO014 | NRP0 CS | * Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre | 48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence |
| BODIN Frédéric PO187 | NRP0 NCS | * Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil | 50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie |
| Mme BOEHM-BURGER Nelly PO016 | NCS | * Institut d'Histologie / Faculté de Médecine | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| BONNOMET François PO017 | NRP0 CS | * Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BOURCIER Tristan PO018 | NRP0 NCS | * Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophthalmologie |
| BOURGIN Patrice PO020 | NRP0 NCS | * Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil | 45.01 Neurologie |
| Mme BRIGAND Cécile PO022 | NRP0 NCS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---|--------------|--|---|
| BRUANT-RODIER Catherine P0022 | NRP6 CS | * Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil | 50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171 | NRP6 NCS | * Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / BMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC | 52.03 Néphrologie |
| CANDOLFI Ermanno P0025 | RP6 CS | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUB * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| CASTELAIN Vincent P0027 | NRP6 NCS | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre | 48.02 Réanimation |
| CHAKFE Nabli P0029 | NRP6 CS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire |
| CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172 | NRP6 NCS | * Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme CHARLOUX Anne P0028 | NRP6 NCS | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| Mme CHARPIOT Anne P0030 | NRP6 NCS | * Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| CHAUVIN Michel P0040 | NRP6 CS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| CHELLY Jameleddine P0173 | NRP6 CS | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041 | NRP6 CS | * Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique) |
| CLAVERT Philippe P0044 | NRP6 NCS | * Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / COOM d'Ilkirch | 42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique) |
| COLLANGE Olivier P0192 | NRP6 NCS | * Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique) |
| CRIBIER Bernard P0045 | NRP6 CS | * Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| DANION Jean-Marie P0046 | NRP6 CS | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 | Sin6 Cons | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau | 49.04 Pédiopsychiatrie |
| de BLAY de GAIX Frédéric P0048 | RP6 NCS | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| DEBRY Christian P0049 | NRP6 CS | * Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 Oto-rhino-laryngologie |
| de SEZE Jérôme P0057 | NRP6 NCS | * Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 45.01 Neurologie |
| DIEMUNSCH Pierre P0051 | RP6 CS | * Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique) |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054 | NRP6 CS | * Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre | 47.04 Génétique (type clinique) |
| DUCLOS Bernard P0055 | NRP6 CS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatito-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| DUFOUR Patrick (5) (7) P0058 | Sin6 Cons | * Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention) | 47.02 Option : Cancérologie clinique |
| EHLINGER Mathieu P0155 | NRP6 NCS | * Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre | 50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059 | NRP6 NCS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme FACCA Sybille P0179 | NRP6 NCS | * Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / COOM Ilkirch | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme FAFI-KREMER Samira P0060 | NRP6 CS | * Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUB et Faculté | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel P0062 | NRP6 NCS | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| GANGI Ashin P0063 | RP6 CS | * Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A.interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| GAUCHER David P0063 | NRP6 NCS | * Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / BMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophthalmologie |
| GENY Bernard P0064 | NRP6 CS | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| GICQUEL Philippe P0065 | NRP6 CS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre | 54.02 Chirurgie infantile |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------------|---|---|
| GOICHOT Bernard p0086 | RP6 CS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme GONZALEZ Maria p0087 | NRP6 CS | * Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC | 46.02 Médecine et santé au travail Travail |
| GOTTENBERG Jacques-Eric p0088 | NRP6 CS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepleine | 50.01 Rhumatologie |
| GRUCKER Daniel (1) p0089 | Smb | * Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC * Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| HANNEDOUCHE Thierry p0091 | NRP6 CS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| HANSMANN Yves p0092 | NRP6 CS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil | 45.03 Option : Maladies infectieuses |
| HERBRECHT Raoul p0094 | RP6 NCS | * Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepleine | 47.01 Hématologie ; Transfusion |
| HIRSCH Edouard p0095 | NRP6 NCS | * Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepleine | 49.01 Neurologie |
| HOCHBERGER Jürgen p0096 (Disponibilité 30.04.16) | NRP6 CU | * Pôle Hépatogastro-entérologie / Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| IMPERIALE Alessio p0104 | NRP6 NCS | * Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| ISNER-HOROBETI Marie-Eve p0108 | | * Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 Médecine Physique et Réadaptation |
| JAULHAC Benoît p0075 | NRP6 CS | * Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUB et Faculté de Méd. | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| Mme JEANDIDIER Nathalie p0079 | NRP6 CS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| KAHN Jean-Luc p0090 | NRP6 CS NCS | * Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine * Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC | 42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie) |
| KALTENBACH Georges p0091 | RP6 CS | * Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau | 53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| KEMPF Jean-François p0093 | RP6 CS | * Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-COOM / Illkirch | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme KESSLER Laurence p0084 | NRP6 NCS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC | 54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| KESSLER Romain p0095 | NRP6 NCS | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| KINDO Michel p0106 | NRP6 NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| KOPPERSCHMITT Jacques p0098 | NRP6 NCS | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil | 48.04 Thérapeutique (option clinique) |
| Mme KORGANOW Anne-Sophie p0087 | NRP6 CS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| KREMER Stéphane M0038 / P0174 | NRP6 CS | * Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| KRETZ Jean Georges (1) (S) p0088 | Smb Cons | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire) |
| KUHN Pierre p0115 | NRP6 NCS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepleine | 54.01 Pédiatrie |
| KURTZ Jean-Emmanuel p0099 | NRP6 CS | * Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepleine | 47.02 Option : Cancérologie (clinique) |
| LANG Hervé p0090 | NRP6 NCS | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| LANGER Bruno p0091 | RP6 NCS | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepleine | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique |
| LAUGEL Vincent p0092 | NRP6 CS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepleine | 54.01 Pédiatrie |
| LE MINOR Jean-Marie p0100 | NRP6 NCS | * Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hautepleine | 42.01 Anatomie |
| LIPSKER Dan p0093 | NRP6 NCS | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-vénérologie |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|-------------------------------------|-------------|--|---|
| LIVERNEAUX Philippe P0094 | NRP0 CS | * Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Ilkirch | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| MARESCAUX Christian (S) P0097 | NRP0 NCS | * Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 Neurologie |
| MARK Manuel P0098 | NRP0 NCS | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MARTIN Thierry P0099 | NRP0 NCS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC | 47.03 Immunologie (option clinique) |
| MASSARD Gilbert P0100 | NRP0 NCS | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme MATHÉLIN Carole P0101 | NRP0 NCS | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale |
| MAUVIEUX Laurent P0102 | NRP0 CS | * Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre * Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103 | RP0 CS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| MERTES Paul-Michel P0104 | NRP0 CS | * Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte) |
| MEYER Nicolas P0105 | NRP0 NCS | * Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil | 46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| MEZIANI Ferhat P0106 | NRP0 NCS | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Réanimation |
| MONASSIER Laurent P0107 | NRP0 CS | * Pôle de Pharmacie-pharmacologie * Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| MOREL Olivier P0108 | NRP0 NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| MOULIN Bruno P0109 | NRP0 CS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| MUTTER Didier P0111 | RP0 CS | * Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC | 52.02 Chirurgie digestive |
| NAMER Izzie Jacques P0112 | NRP0 CS | * Pôle d'imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| NISAND Israël P0113 | NRP0 CS | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale ; option gynécologie-Obstétrique |
| NOEL Georges P0114 | NCS | * Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique |
| OHLMANN Patrick P0115 | NRP0 NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme PAILLARD Catherine P0120 | NRP0 CS | * Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| Mme PERRETTA Silvana P0117 | NRP0 NCS | * Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC | 52.02 Chirurgie digestive |
| PESSAUX Patrick P0118 | NRP0 NCS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC | 53.02 Chirurgie Générale |
| PETIT Thierry P0119 | CO0 | * Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| POTTECHER Julien P0121 | NRP0 NCS | * Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique) |
| PRADIGNAC Alain P0122 | NRP0 NCS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP | 44.04 Nutrition |
| PROUST François P0123 | NRP0 CS | * Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre | 49.02 Neurochirurgie |
| Mme QUOIX Elisabeth P0124 | NRP0 CS | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 Pneumologie |
| Pr RAUL Jean-Sébastien P0125 | NRP0 CS | * Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| REIMUND Jean-Marie P0126 | NRP0 NCS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| Pr RICCI Raméo P0127 | NRP0 NCS | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| ROHR Serge P0128 | NRP0 CS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | sous-section du Conseil National des Universités | |
|--|-----------------------|---|--|---|
| Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie p0126 | NRP0 CS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre | 54.01 | Pédiatrie |
| ROUL Gérard p0129 | NRP0 NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 | Cardiologie |
| Mme ROY Catherine p0140 | NRP0 CS | * Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 | Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique) |
| SAUDER Philippe p0142 | NRP0 CS | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 | Réanimation |
| BAUER Arnaud p0152 | NRP0 NCS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 | Ophtalmologie |
| SAULEAU Erik-André p0154 | NRP0 NCS | * Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil * Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC | 46.04 | Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| SAUBSINE Christian p0143 | RP0 CS | * Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 | Urologie |
| SCHNEIDER Francis p0144 | RP0 CS | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre | 48.02 | Réanimation |
| Mme SCHRÖDER Carmen p0155 | NRP0 CS | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil | 49.04 | Pédopsychiatrie ; Addictologie |
| SCHULTZ Philippe p0145 | NRP0 NCS | * Pôle Tête et Cou - CETO - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 56.01 | Oto-rhino-laryngologie |
| BERFATY Lawrence p0127 | NRP0 NCS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 | Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie |
| SIBILIA Jean p0146 | NRP0 CS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre | 50.01 | Rhumatologie |
| Mme SPEEG-SCHATZ Claude p0147 | RP0 CS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 | Ophtalmologie |
| Mme STEIB Annick p0148 | RP0 NCS | * Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC | 48.01 | Anesthésiologie-réanimation (option clinique) |
| STEIB Jean-Paul p0149 | NRP0 CS | * Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil | 50.02 | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| STEPHAN Dominique p0150 | NRP0 CS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil | 51.04 | Option : Médecine vasculaire |
| THAVEAU Fabien p0152 | NRP0 NCS | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 | Option : Chirurgie vasculaire |
| Mme TRANCHANT Christine p0153 | NRP0 CS | * Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre | 49.01 | Neurologie |
| VEILLON Francis p0156 | NRP0 CS | * Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre | 43.02 | Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| VELTEN Michel p0158 | NRP0 NCS CS | * Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil * Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine * Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques | 46.01 | Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique) |
| VETTER Denis p0157 | NRP0 NCS | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 52.01 | Option : Gastro-entérologie |
| VIDALHET Pierre p0155 | NRP0 NCS | * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 | Psychiatrie d'adultes |
| VIVILLE Stéphane p0159 | NRP0 NCS | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine | 54.05 | Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VOGEL Thomas p0160 | NRP0 CS | * Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau | 51.01 | Option : Gériatrie et biologie du vieillissement |
| WATTIEZ Arnaud p0161 (Dép0 21.07.2019) | NRP0 NCS | * Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 | Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique |
| WEBER Jean-Christophe Pierre p0162 | NRP0 CS | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil | 53.01 | Option : Médecine Interne |
| WOLF Philippe p0164 | NRP0 NCS | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU | 53.02 | Chirurgie générale |
| Mme WOLFRAM-GABEL (E) Renée p0165 | Sino | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté * Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil | 42.01 | Anatomie (option biologique) |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|----------------|-----|--|--|
|----------------|-----|--|--|

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) CspI : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur
 (1) En sumomère universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017
 (5) En sumomère universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017
 (6) En sumomère universitaire jusqu'au 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

| | | | |
|----------------------|----|--|--------------------------|
| HABERBETZER François | CS | Pôle Hépato-digestif 4150 Service de Gastro-Entérologie - NHC | 52.01 Gastro-Entérologie |
|----------------------|----|--|--------------------------|

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

| NOM et Prénom | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---|-----|--|---|
| AGIN Arnaud M0001 | | * Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine | 43.01 Biophysique et Médecine nucléaire |
| Mme ANTAL Maria Cristina M0002 | | * Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepleine * Faculté de Médecine / Institut d'Histologie | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| Mme ANTONI Delphine M0109 | | * Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie |
| ARGEMI Xavier M0112 | | * Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil | 45.03 Maladies Infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies Infectieuses |
| Mme BARNIG Cindy M0110 | | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie |
| Mme BARTH Heidi M0005 (Diage → 21.12.2018) | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil | 45.01 Bactériologie - Virologie (Option biologique) |
| Mme BIANCALANA Valérie M0005 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| BLONDET Cyrille M0091 | | * Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepleine | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| BONNEMAINS Laurent M0099 | | * Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 54.01 Pédiatrie |
| BOUBIGES Olivier M0092 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| CARAPITO Raphaël M0113 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie |
| CERALINE Jocelyn M0012 | | * Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique) |
| CHOQUET Philippe M0014 | | * Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| COLLONGUES Nicolas M0016 | | * Pôle Tête et Cou-CETO - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP | 49.01 Neurologie |
| DAL-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme de MARTINO Sylvie M0018 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUB et Faculté de Médecine | Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique |
| Mme DEPIENNE Christel M0100 (Diage → 19.06.18) | CS | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP | 47.04 Génétique |
| DEVYS Didier M0019 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| DOLLÉ Pascal M0021 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme ENACHE Irina M0024 | | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie |
| FILIBETTI Denis M0025 | | * Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUB et Faculté | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| FOUCHER Jack M0027 | | * Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| GUERIN Eric M0032 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire (option biologique) |
| Mme HELMS Julie M0114 | | * Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation |
| HUBELE Fabrice M0033 | | * Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034 | | * Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC * Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| JEGU Jérémie M0101 | | * Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil | 46.01 Épidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique) |
| JEHL François M0035 | | * Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUB et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| KASTNER Philippe M0039 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| Mme KEMMEL Véronique M0036 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme LAMOUR Valérie M0040 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-----|---|---|
| Mme LANNES Béatrice M0041 | | * Institut d'Histologie / Faculté de Médecine * Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| LAVALX Thomas M0042 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 Biologie cellulaire |
| LAVIGNE Thierry M0043 | CS | * Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique) |
| Mme LEJAY Anne M0102 | | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (Biologique) |
| LENORMAND Cédric M0103 | | * Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 Dermato-Vénérologie |
| LEPILLER Quentin M0104 (Page → 21.08.2018) | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique) |
| Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| LHERMITTE Benoît M0115 | | * Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre | 42.03 Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mme LONSDORFER-WOLF Evelynne M0090 | | * Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie |
| LUTZ Jean-Christophe M0046 | | * Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC | 55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| MEYER Alain M0092 | | * Institut de Physiologie / Faculté de Médecine * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option biologique) |
| MIGUET Laurent M0047 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepeyre et NHC | 44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique) |
| Mme MOUTOU Céline Ep. GUNTHER M0049 | CS | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MULLER Jean M0050 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 Génétique (option biologique) |
| NOLL Eric M0111 | | * Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepeyre | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence |
| Mme NOURRY Nathalie M0011 | | * Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC | 46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique) |
| PELACCIA Thierry M0051 | | * Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR | 48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences |
| PENCREACH Erwan M0052 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| PFUFF Alexander M0053 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS | 45.02 Parasitologie et mycologie |
| Mme PITON Amélie M0054 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC | 47.04 Génétique (option biologique) |
| PREVOST Gilles M0057 | | * Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0055 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| Mme REIX Nathalie M0056 | | * Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC * Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| RIEGEL Philippe M0059 | | * Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| ROQUE Patrick (cf. A2) M0060 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique) |
| ROMAIN Benoît M0061 | | * Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme RUPPERT Elisabeth M0106 | | * Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil | 49.01 Neurologie |
| Mme SABOU Aïna M0058 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS * Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme SAMAMA Brigitte M0062 | | * Institut d'Histologie / Faculté de Médecine | 42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| Mme SCHNEIDER Anne M0107 | | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepeyre | 54.02 Chirurgie infantile |
| SCHRAMM Frédéric M0065 | | * Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique) |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-----|---|---|
| Mme BORDET Christelle M0029 | | * Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre | 50.01 Rhumatologie |
| TALHA Bamy M0070 | | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| Mme TALON Isabelle M0039 | | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre | 54.02 Chirurgie Infantile |
| TELETIN Marius M0071 | | * Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073 | | * Institut d'Immunologie / HC * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 Immunologie (option biologique) |
| VALLAT Laurent M0074 | | * Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| Mme VILLARD Odile M0076 | | * Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUB et Fac | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme WOLF Michèle M0110 | | * Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| Mme ZALOBZYC Arlene ép. MARCANTONI M0118 | | * Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre | 54.01 Pédiatrie |
| ZOLL Joffrey M0077 | | * Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC | 44.02 Physiologie (option clinique) |

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | | |
|--------------------------|-------|---|---|
| Pr BONAHE Christian | P0166 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |
| Mme la Pr RASMUSSEN Anne | P0166 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | | |
|-----------------------|-------|---|---|
| Mr KESSEL Nils | | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mr LANDRE Lionel | | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine | 69. Neurosciences |
| Mme THOMAS Marion | | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mme SCARFONE Marianna | M0082 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

| | | | |
|---------------------|-------|--|------------------------------------|
| Mme CHAMBE Juliette | M0106 | Département de Médecine générale / Faculté de Médecine | 53.03 Médecine générale (01.09.15) |
|---------------------|-------|--|------------------------------------|

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|------------------------|-------|---|
| Pr.Ass. GRIEB Jean-Luc | M0054 | Médecine générale (01.09.2017) |
| Pr.Ass. KOPP Michel | P0167 | Médecine générale (depuis le 01.09.2001; renouvelé jusqu'au 31.08.2016) |
| Pr.Ass. LEVEQUE Michel | P0168 | Médecine générale (depuis le 01.09.2000; renouvelé jusqu'au 31.08.2018) |

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

| | | |
|---------------------|-------|--------------------------------------|
| Dir CHAMBE Juliette | M0108 | 53.03 Médecine générale (01.09.2015) |
|---------------------|-------|--------------------------------------|

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|-----------------------------|-------|--|
| Dir BERTHOU anne | M0109 | Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2016) |
| Dr BREITWILLER-DUMAS Claire | | Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019) |
| Dr GUILLOU Philippe | M0059 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Dr HILD Philippe | M0060 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Dr ROUGERIE Fabien | M0067 | Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017) |

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

| | | |
|-----------------------------|-------|--|
| Mme ACKER-KESSLER Pia | M0065 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03) |
| Mme CANDAS Peggy | M0066 | Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99) |
| Mme BIEBENCOUR Marie-Noëlle | M0067 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11) |
| Mme JUNGER Nicole | M0068 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09) |
| Mme MARTEN Susanne | M0069 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14) |

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

| | | |
|-----------------------------------|---------------------|--|
| Dr ASTRUC Dominique | NRP0 CS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre |
| Dr ASTRUC Dominique (par intérim) | NRP0 CS | * Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre |
| Dr CALVEL Laurent | NRP0 CS | * Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre |
| Dr DELPLANDQ Hervé | NRP0 CS | - SAMU-SMUR |
| Dr GARBIN Olivier | CS | - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim |
| Dr GAUGLER Elise | NRP0 CS | * Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr GERARD Bénédicte | NRP0 CS | * Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme GOURIEUX Bénédicte | RP0 CS | * Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr KARCHER Patrick | NRP0 CS | * Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHRAD / Hôpital de la Robertsau |
| Pr LESSINGER Jean-Marc | NRP0 CS | * Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre |
| Mme Dr LIGHTBLAU Isabelle | NRP0 Resp | * Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim |
| Mme Dr MARTIN-HUNYADI Catherine | NRP0 CS | * Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau |
| Dr NISAND Gabriel | RP0 CS | * Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil |
| Dr REY David | NRP0 CS | * Pôle spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr TCHOMAKOV Dimitar | NRP0 CS | * Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP |
| Mme Dr TEBACHER-ALT Martine | NRP0 NCS Resp | * Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dr TOURNOUD Christine | NRP0 CS | * Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Centre Antipolison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil |

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2018)*
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURBZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc GNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

| | |
|------------------------------|--|
| Dr BRAUN Jean-Jacques | ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016) |
| Dr CALVEL Laurent | Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018) |
| Pr CHARRON Dominique | Université Paris Diderot (2016-2017) |
| Mme GUI Yali | (Shaanxi/Chine) (2016-2017) |
| Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès | Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016) |
| Dr JENNY Jean-Yves | Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017) |
| Mme KIEFFER Brigitte | IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017) |
| Dr KINTZ Pascal | Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018) |
| Dr LAND Walter G. | Immunologie (2013-2014 & 2015-2016 / 2016-2017) |
| Dr LANG Jean-Philippe | Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017) |
| Dr LECOCQ Jehan | IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018) |
| Dr REIS Jacques | Neurologie (2017-2018) |
| Pr REN Guo Sheng | (Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 & 2016-2017) |
| Dr RICCO Jean-Baptiste | CHU Poitiers (2017-2018) |
| Dr SALVAT Eric | Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018) |

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|---|--|
| ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94 | KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98 |
| BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01 | LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98 |
| BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12 | LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011 |
| BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95 | LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95 |
| BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10 | LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10 |
| BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16 | LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16 |
| BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004 | MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03 |
| BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017 | MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13 |
| BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95 | MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16 |
| BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 | MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 |
| BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99 | MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94 |
| BRETTEB Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 | MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16 |
| BROGARD Jean-Marie (Médecine Interne) / 01.09.02 | MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99 |
| BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99 | MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07 |
| BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86 | MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13 |
| CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15 | MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10 |
| CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15 | MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93 |
| CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95 | MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011 |
| CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12 | MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009 |
| CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie Infantile) / 31.10.16 | OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13 |
| COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00 | PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15 |
| CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98 | PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15 |
| CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 | Mme PAUL Georgette (Pneumologie) / 01.09.2011 |
| DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17 | REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98 |
| DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17 | RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02 |
| DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87 | ROEGEL Emilie (Pneumologie) / 01.04.90 |
| DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Rés.Chir.) / 01.09.13 | RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10 |
| EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10 | SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14 |
| FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02 | SAUVAGE Paul (Chirurgie Infantile) / 01.09.04 |
| FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016 | SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95 |
| FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009 | SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01 |
| GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13 | SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11 |
| GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04 | SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12 |
| GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97 | SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87 |
| GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03 | SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.05 |
| GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14 | STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10 |
| HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.05 | STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009 |
| HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04 | STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15 |
| IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009 | STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03 |
| MLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98 | TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06 |
| JACQMIN Didier (Urologie) / 09.09.17 | TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02 |
| JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11 | TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08 |
| JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011 | VALTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16 |
| JEBEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04 | VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13 |
| KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.05 | VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.05 |
| KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87 | WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09 |
| KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97 | WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11 |
| KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95 | WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13 |
| KORN André (Virologie) / 01.09.99 | WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15 |
| KREMER Michel (Parasitologie) / 01.09.98 | WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96 |
| KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07 | WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90 |
| KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08 | |
| KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07 | |

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSTITAIRES DE STRASBOURG (HU 8) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hauteplaine* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.69

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67069 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauch" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Classes d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISÉS DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A ma directrice de thèse, Madame le Professeur Anne-Sophie Korganow, pour son implication dans mon travail de thèse et dans mon cursus médical en général, pour m'avoir intégrée dans le service et m'avoir poussée parfois hors de ma zone de confort.

Aux Pr Martin, Pr Andrès et Dr Villeval-Fredericci, pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

A l'ensemble de l'équipe d'immunologie, Aurélien, Pierre-Edouard, Vincent, Mickaël, Anne-Sophie et Thierry ainsi qu'aux infirmières et aides soignantes du service, pour leur bonne humeur, leur disponibilité, leur attention. Merci de m'avoir intégrée dans la « famille » de l'immunologie.

A tous les médecins, qui m'ont appris mon métier au quotidien durant tout mon internat, et plus particulièrement au Dr Humbrecht-Kraut, au Pr Pasquali et au Dr Schmidt qui par leur savoir, leur humanité, leur sagesse, leur honnêteté ont marqué mon internat.

A mes co-internes de médecine interne et d'autres spécialités qui durant toutes ces années ont partagé les joies et les peines qui ont rythmé mon internat, ont subi mes baisses de motivation et « râles » sans m'en tenir rigueur et m'ont partagé leur connaissance (Perrine, Stéphanie, Christophe, Philippe, Simon, Auriane, Pierre-Edouard, Valentin, Marie, Julie, Charlotte, Lise, Marina, Inès, Pauline...).

Aux collègues du laboratoire, Delphine, Florent, Romain, Anne-Marie, Pauline, Aurélien, Mickaël, Virginia. Merci de m'avoir accueillie dans votre équipe, de m'avoir appris avec patience les techniques dont j'avais besoin, de m'avoir soutenue dans les moments difficiles (maudits western blots) et d'avoir fait de cette année recherche une année agréable.

A mes parents, pour leur soutien durant toutes ces années. Un remerciement particulier à ma maman qui a relu et corrigé ce travail.

A mes sœurs, Aurélie et Audrey et leurs conjoints respectifs, sans oublier Maelle, ma nièce, pour leur accompagnement durant toutes ces années malgré la distance et pour m'avoir permis de squatter des canapés parisiens, parfois de manière prolongée (sorry Fred et Audrey).

A mes grands-parents, fournisseurs officiels de bredeles, confitures, œufs, fruits et légumes frais !

A ma « belle-famille », Paulette, Jean-Michel, Florian et tous les autres, pour leur soutien dans nos projets extra-professionnels, qu'ils soient sportifs, immobiliers ou vacanciers.

Aux triathlètes, maintenant devenus bien plus que des partenaires d'entraînements. Tout particulièrement à Nico, pour son soutien indéfectible dans les moments les plus difficiles et à Xav, pour son attention, nos multiples repas de midi à débattre sur des sujets plus ou moins pertinents et évidemment, son talent d'entrepreneur dans le bâtiment. Mais aussi à Marion, Alice, Maud, Anthony, Fred, Maxence, Michel... La motivation pour aller à l'entraînement s'explique aussi en grande partie par votre présence.

A mes autres copains/copines, Marie et Maxime, Thibaut et Catherine, les amis de Jean...

A mon chéri, Jean, pour sa présence et bonne humeur au quotidien qui me permettent d'oublier la médecine et le travail, son soutien durant mon travail de thèse, sa compréhension vis-à-vis de mes agendas chargés, son support pour mes projets extrascolaires notamment sportifs, sa compensation face à mon over-booking dans nos projets communs... et tout le reste (impossible de tout lister) !

Table des matières

| | |
|---|----|
| I. Introduction | 26 |
| 1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) | 26 |
| 1.1. Généralités | 26 |
| 1.2. Rôles des PNN | 27 |
| 2. Les PNN dans le lupus érythémateux disséminé (LED) | 29 |
| 2.1. Anomalies de l'agrégation | 29 |
| 2.2. Anomalies de l'apoptose..... | 30 |
| 2.3. Anomalies de clairance des corps apoptotiques..... | 32 |
| 2.4. Anomalies de la NETose | 34 |
| 2.5. Low density granulocytes | 36 |
| 2.6. Production d'interféron (IFN)..... | 38 |
| 3. Définition de la neutropénie..... | 39 |
| 4. Mécanismes des neutropénies dans le LED | 40 |
| 4.1. Mécanismes centraux | 40 |
| 4.1.1. Défaut de production médullaire | |
| 4.1.2. Syndrome d'activation macrophagique | |
| 4.1.3. Anticorps anti-précurseurs myéloïdes | |
| 4.1.4. Anticorps anti-G-CSF | |
| 4.1.5. Traitements | |
| 4.1.6. Neutropénie ethnique | |
| 4.2. Mécanismes périphériques | 44 |
| 4.2.1. Anticorps anti-PNN | |
| 4.2.2. Anticorps anti-Ro/SSA | |
| 4.2.3. Autres mécanismes | |

| | |
|--|----|
| II. Méthodes | 48 |
| 1. LBBR | 48 |
| 2. Patients | 49 |
| 2.1. Critères d'inclusion | 49 |
| 2.2. Caractéristiques des patients à l'inclusion | 51 |
| 2.2.1. Variables générales | |
| 2.2.2. Variables cliniques | |
| 2.2.3. Variables biologiques | |
| 2.2.4. Variables thérapeutiques | |
| 2.3. Critères d'inclusion dans les sous-groupes | 53 |
| 3. Variables analysées | 54 |
| 4. Analyse statistique..... | 56 |
| | |
| III. Résultats | 57 |
| 1. Cas cliniques | 57 |
| 1.1. Cas clinique n°1 | 57 |
| 1.2. Cas clinique n°2 | 59 |
| 2. Résultats de l'étude | 62 |
| 2.1. Comparaison entre les patients neutropéniques (n = 208) et non neutropéniques (n = 779)..... | 62 |
| 2.1.1. Analyse univariée | |
| 2.1.2. Analyse multivariée | |
| 2.2. Comparaison entre les patients présentant une neutropénie chronique (n = 25) et les patients non neutropéniques (n = 208) | 64 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.1. Analyse univariée | |
| 2.2.1. Analyse multivariée | |
| 2.3. Comparaison entre les patients présentant une neutropénie $<1000/\text{mm}^3$ (n = 21) et les patients non neutropéniques (n = 208) | 65 |
| 2.3.1. Analyse univariée | |
| 2.3.2. Analyse multivariée | |
| IV. Discussion..... | 72 |
| 1. Prévalence de la neutropénie..... | 72 |
| 2. Mise en évidence d'un sous type de LED à présentation hématologique..... | 73 |
| 3. Association neutropénie et anticorps anti-SSA..... | 74 |
| 4. Association neutropénie et traitement..... | 75 |
| 5. Association neutropénie et baisse du complément..... | 75 |
| 6. Absence d'association entre neutropénie et infection..... | 77 |
| 7. Absence d'association entre neutropénie et origine ethnique..... | 79 |
| 8. Limites de l'étude..... | 80 |
| V. Conclusion | 82 |

Annexe 1: Formulaire de consentement

Annexe 2: Critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics)

Annexe 3: Chartre LBBR

Annexe 4: Score d'activité SELENA-SLEDAI

Bibliographie

Table des graphiques et figures

Figure 1 : Schéma simplifié du rôle des polynucléaires neutrophiles *page 29*

Figure 2 : Agrégation des PNN de sujets sains, stimulée par le sérum de patients lupiques avec une maladie active, de patients lupiques avec une pathologie quiescente, de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de sujets sains *page 30*

Figure 3 : schéma simplifié des anomalies de la NETose et de leurs implications physiopathologiques dans le lupus érythémateux disséminé *page 36*

Figure 4 : Schéma simplifié des mécanismes de la neutropénie dans le LED *page 47*

Figure 5 : Localisation des différents centres hospitaliers ayant participé à LBBR *page 48*

Figure 6 : Critères de classification du lupus érythémateux disséminé selon l'American College of Rheumatology (1997) *page 50*

Figure 7 : Organigramme et distribution des patients inclus dans l'étude *page 54*

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans LBBR *page 51-52*

Tableau 2 : Comparaison entre les patients neutropéniques (n=208) et non neutropéniques (n=779) en analyse uni et multivariée *page 64*

Tableau 3 : Comparaison entre le groupe « neutropénie chronique » (n= 21) et le groupe « patients non neutropéniques » (n=779) *page 65*

Tableau 4 : Comparaison entre les patients ayant moins de 1000 neutrophiles par mm³ (n= 20) et les patients non neutropéniques (n = 799) *page 66*

Tableau 5 : Comparaison entre patients non neutropéniques (n = 779) et neutropéniques (n=208) dont neutropénie chronique (n = 25) and neutropénie <1000/mm³ (n = 20) en analyse univariée. *page 67*

Tableau 6 : Prévalence de la neutropénie dans le LED, revue de la littérature *page 73*

Tableau 7 : Association entre neutropénie et infections. Revue de la littérature *page 79*

Graphique 1 : Distribution des patients en fonction du SLEDAI à l'inclusion dans LBBR *page 53*

Image 1 : Les LDG des patients lupiques entrent spontanément en NETose, un processus par lequel le neutrophile expulse son matériel génétique et des molécules anti microbiennes, telles que l'élastase. Image en microscopie en fluorescence *page 38*

Abréviations

ACR = american college of rheumatology
ADN = acide désoxyribonucléique
ALAT = alanine aminotransférase
ALPS = autoimmune lymphoproliferative syndrome
ANCA = anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
APRIL = a proliferating-inducing ligand
ARN = acide ribonucléique
ASAT = aspartate aminotransférase
BAFF = B-cell activating factor
CCP = peptides cycliques citrullinés
CFU-C = colony forming unit cells = cellules progénitrices granulocytaires
CH = centre hospitaliser
CHU = centre hospitalo-universitaire
CH50 = complément hémolytique total
CIVD = coagulation intra-vasculaire disséminée
CMV = cytomégalovirus
DARC = duffy antigen receptor for chemokines
DHFR = dihydrofolate reductase
DS = dérivation standard
EBV = Epstein Barr virus
FcγRIIIb = récepteur IIIb pour le fragment Fc des immunoglobulines G
g = grammes
GAT = granulocyte aggregation test = test d'agrégation granulocytaire
GIFT = granulocyte immunofluorescence test
GM-CSF = granulocyte macrophage-colony stimulating factor = facteur de croissance de la lignée granulocytaire et macrophagique
G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor = facteur de croissance de la lignée granulocytaire
Gp = glycoprotéine
GWAS = genome-wide association studies
HLA = human leucocyte antigen
HNA = human neutrophil antigen
HNP = human neutrophil α-defensines
IFN = interféron
IC = intervalle de confiance
Ig = immunoglobulines
IgIV = immunoglobulines intra-veineuses
IL = interleukine
IMC = indice de masse corporelle
IRM = imagerie par résonance magnétique
kDa = kilodalton
L = litre
LB = lymphocytes B
LBBR = lupus biobanque du Rhin supérieur
LDG = low density granulocytes
LDH = lactate déshydrogénase
LED = lupus érythémateux disséminé
Lpr = lymphoprolifération

LT = lymphocytes T
mm = millimètres
n = nombre
MAIGA = monoclonal antibody immobilization of granulocyte antigens = test d'immobilisation des antigènes granulocytaires
mL = millilitres
MMP = métalloprotéinase
MPO = myéloperoxydase
Mrl = murphy roths large
NADPH = nicotamide adénine dinucléotide phosphate
NET = neutrophil extracellular traps
NLRP3 = NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3
OR = odds ratio
ORL = oto-rhino-laryngologie
PBMC = peripheral blood mononuclear cell
pDC = cellules dendritiques plasmacytoïdes
PNN = polynucléaire neutrophile
RNP = ribonucléoprotéine
ROS = reactive oxygen species
SAM = syndrome d'activation macrophagique
SLEDAI = systemic lupus erythematosus disease activity index
SLICC = systemic lupus collaborating clinics
Sm = smith
TGF = transforming growth factor
TLR = toll-like receptor
TNF = tumor necrosis factor
TNFR = tumor necrosis factor receptor
U = unités
VHB = virus de l'hépatite B
VHC = virus de l'hépatite C
VIH = virus de l'immunodéficience humaine

Le lupus érythémateux disséminé (LED) est une pathologie systémique, auto-immune dont les causes précises restent inconnues. Le développement d'un lupus est attribué à une perte de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi qui survient sur un terrain génétique prédisposant avec des facteurs environnementaux favorisant. Le système immunitaire adaptatif tient un rôle central dans la physiopathologie du lupus. En effet, les lymphocytes B sont hyperactivés et sécrètent des auto-anticorps responsables directement ou indirectement, par le biais de la formation de complexes immuns, de lésions tissulaires. Les lymphocytes T participent à l'activation des lymphocytes B autoréactifs mais ont également un rôle toxique tissulaire direct.

Depuis plusieurs dizaines d'années est également mis en évidence le rôle majeur du système immunitaire inné et en particulier des cellules dendritiques dans la physiopathologie du lupus. L'implication des polynucléaires neutrophiles est suspectée dès 1946, avec la description des cellules LE par Hargraves, correspondant à des polynucléaires neutrophiles (PNN) ayant phagocyté le noyau d'autres cellules, identifiés dans la moelle et le sang de patients lupiques. Les PNN participent à la maladie lupique, initialement dans la clairance des corps apoptotiques générés, puis plus tardivement dans un processus évolutif appelé NETose. Paradoxalement, une partie des patients lupiques sont neutropéniques, sans que l'origine de cette neutropénie ne soit clairement rattachée aux traitements immunosuppresseurs et/ou cytotoxiques souvent utilisés.

L'objectif de ce travail est d'étudier la prévalence de la neutropénie à travers d'une large cohorte de patients lupiques transfrontalière sur le Rhin supérieur et d'identifier des corrélations entre la neutropénie et des caractéristiques générales, cliniques, biologiques et thérapeutiques. Dans un second temps, l'objectif est de préciser l'influence de la profondeur de la neutropénie ou de son caractère chronique au cours de la maladie lupique.

I. Introduction

1. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

1.1. Généralités

Les PNN, cellules effectrices de l'immunité innée, sont les premières cellules recrutées sur un site d'inflammation et jouent un rôle crucial dans l'élimination des pathogènes.

Les PNN sont produits de manière continue dans la moelle osseuse à partir de cellules souches pluripotentes. Leur maturation dure environ 5 jours et est contrôlée par deux cytokines principales, le GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) et le G-CSF (granulocyte colony stimulating factor).

Les PNN sont par la suite relargués dans la circulation sanguine où ils représentent 50 à 70 % des leucocytes circulants. Leur demi-vie y est d'environ 8 heures. Durant les phases inflammatoires, les PNN sont activés et leur durée de vie allongée sous l'effet de diverses cytokines, facteurs de croissance et produits microbiens, permettant d'augmenter leur temps de présence sur le site de l'inflammation.

Dans la circulation, les PNN matures ont un diamètre moyen de 7 à 10 μm . Leur noyau est segmenté et leur cytoplasme contient des granules et vésicules sécrétoires. Trois types de granules sont formés de manière consécutive durant la maturation du PNN. Les granules primaires contiennent principalement de la myéloperoxydase (MPO), les secondaires de la lactoferrine et les tertiaires de la matrix metalloprotéinase 9 (MMP-9). Les PNN contiennent également des vésicules sécrétoires, capables d'être rapidement mobilisées afin d'incorporer leur contenu protéique à la surface membranaire (par exemple les molécules d'adhésion tels que les $\beta 2$ intégrines).

1.2. Rôles des PNN (figure 1)

Élimination des pathogènes

Les PNN ont pour rôle principal l'élimination des pathogènes intra et extra cellulaires et ce, par le biais de trois mécanisme principaux.

Lors du processus de phagocytose, le PNN émet autour du microorganisme des pseudopodes, qui s'unissent pour former une vacuole, le phagosome. Les granules primaires et secondaires déversent alors leur contenu antimicrobien (cathepsines, défensines, lactoferrine, lysozyme) dans le phagosome. Un second mécanisme, le burst oxydatif, permet la formation de ROS (reactive oxygen species) à grande activité antimicrobienne, via l'activation de la NADPH oxydase.

Les granules cytoplasmiques peuvent également libérer directement leur contenu dans le milieu extracellulaire, agissant ainsi contre les pathogènes extra-cellulaires.

Enfin, les PNN activés peuvent éliminer les microorganismes extracellulaires par un mécanisme de NETose. Au cours de la NETose, le PNN subit un processus de désintégration de sa membrane nucléaire et de sa chromatine, sous l'influence de signaux extérieurs. Ce processus aboutit à la formation de NETs (Neutrophil Extracellular Traps) composés de longs filaments de chromatine contenant de l'ADN couplé au contenu des granules et prenant la forme de filets. Ces NETs ont un pouvoir bactéricide important en délivrant localement de hautes concentrations en agents antimicrobiens tels que la myéloperoxydase (MPO), la cathélicidine LL-37, l'élastase neutrophile, la lactoferrine, la gélatinase... (1)

Interactions inter-cellulaires

Les fonctions du PNN ne s'arrêtent cependant pas à l'élimination des pathogènes. Les neutrophiles sont également capables de produire une grande variété de cytokines et de chémokines telles que l'interleukine 1 (IL-1), le tumor necrosis factor alpha (TNF- α),

l'interleukine 12 (IL-12), le transforming growth factor beta (TGF- β), l'interleukine 8 (CXCL8), le growth-related oncogene-alpha, beta and gamma (CXCL1, CXCL2 et CXCL3), les macrophage inflammatory proteins 1 beta and 3 alpha (CCL4 et CCL20), et l'interferon-gamma-inducible protein 10 (CXCL10). Bien que les PNN produisent de plus faibles quantités de cytokines et chémokines que les monocytes et macrophages, leur accumulation sur le site de l'inflammation leur permet de participer à la régulation de la réponse immune. Ils participent ainsi au recrutement des autres cellules de l'immunité innée (monocytes, macrophages, mastocytes et PNN eux-mêmes), à la maturation des cellules dendritiques et communiquent avec les cellules de l'immunité adaptative (LB et LT).

Résolution de l'inflammation

Enfin, les PNN participent à la résolution de l'inflammation, un processus actif qui limite l'infiltration leucocytaire et élimine les cellules apoptotiques des sites inflammatoires, essentiel pour le maintien de l'homéostasie tissulaire. Le retour à l'homéostasie met en jeu différents mécanismes tels que l'apoptose des PNN et leur phagocytose par les macrophages mais aussi la sécrétion de médiateurs anti-inflammatoires comme les médiateurs lipidiques (lipoxine, resolvine et protectine) et les cytokines anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β). L'apoptose est un processus actif qui mène à la destruction programmée des cellules, régulée finement afin d'éviter le déversement du contenu intracellulaire dans le milieu extracellulaire. Elle peut être induite activement par la liaison à des récepteurs spécifiques comme Fas ou TNFR (Tumor necrosis factor receptor) ou passivement, du fait de l'absence de signaux de survie. Les cellules entrant en apoptose sont rapidement reconnues par les cellules phagocytaires (macrophages, monocytes et PNN) et les corps apoptotiques sont phagocytés de manière à éviter la libération du contenu intracellulaire dans le sérum.

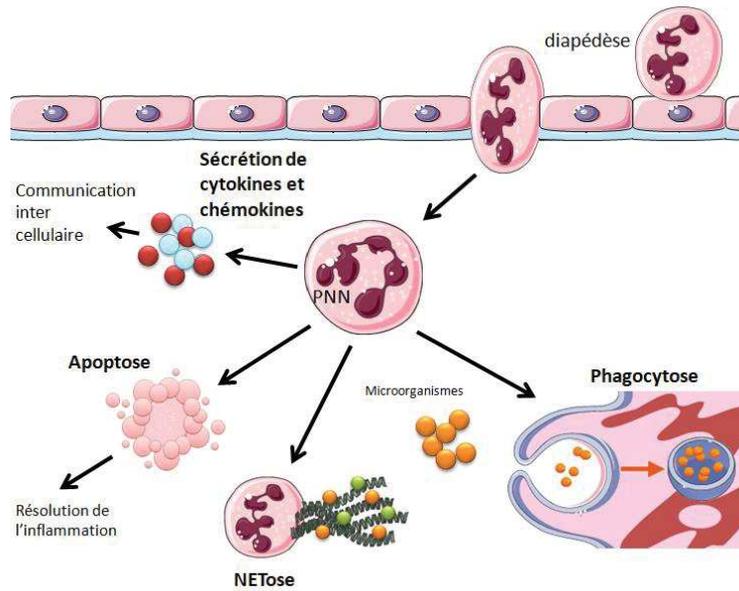


Figure 1 Schéma simplifié du rôle des polynucléaires neutrophiles

2. Les PNN dans le lupus érythémateux disséminé (LED)

Des anomalies importantes des systèmes immunitaires innés et adaptatifs, déclenchées par des facteurs environnementaux sur un terrain génétique favorisant, ont été décrites dans la physiopathologie du LED. Cependant, l'influence exacte des PNN est moins bien caractérisée, bien que leur implication semble prégnante dans l'initiation et la perpétuation de la pathologie ainsi que dans la genèse des dommages tissulaires. De multiples anomalies des PNN ont ainsi été décrites dans le LED.

2.1. Anomalies de l'agrégation

Le sérum des patients lupiques présente des capacités d'agrégation des PNN plus importantes que celui des patients porteurs d'autres pathologies rhumatologiques ou des patients sains. Cette capacité d'agrégation des PNN par le sérum est corrélée à l'activité de la maladie (figure 2) (2–4).

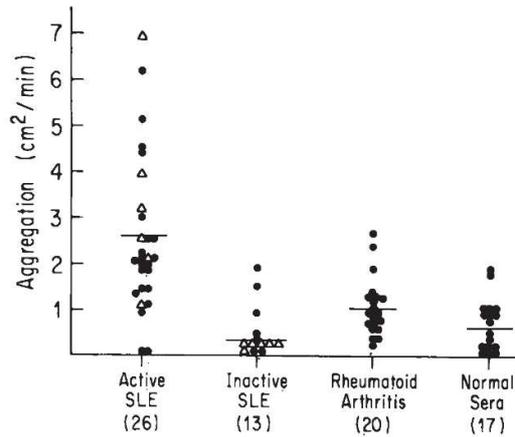


Figure 2 : Agrégation des PNN de sujets sains, stimulée par le sérum de patients lupiques avec une maladie active (active SLE), de patients lupiques avec une pathologie quiescente (inactive SLE), de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (rheumatoid arthritis) ou de sujets sains (normal sera) (2)

L'activation du complément par les complexes immuns circulants (interaction entre les complexes immuns contenant du C1q et les récepteurs aux C1q présents à la surface des PNN) et la présence de peptides dérivés de la fraction C5 du complément dans le sérum des patients lupiques pourraient être à l'origine de l'agrégation excessive des PNN chez les patients lupiques (5,6).

Cet excès d'agrégation des PNN semble corrélé aux atteintes du système nerveux central, suggérant un rôle des PNN dans la physiopathologie de l'atteinte neurologique du LED par la formation intravasculaire d'agrégats leucocytaires (2).

2.2. Anomalies de l'apoptose

De nombreuses anomalies du processus apoptotique sont observées chez le patient lupique.

Le taux d'apoptose spontanée et de nécrose des PNN des patients lupiques est plus élevé que celui des patients sains ou des patients atteints d'une autre pathologie inflammatoire et est corrélé à l'activité de la maladie et au taux d'anticorps anti DNA natifs (7,8).

Le sérum des patients lupiques accélère *in vitro* le taux d'apoptose des PNN, mais le sérum des patients sains ne permet pas d'empêcher cette accélération, suggérant qu'il existe à la fois des anomalies du sérum des patients lupiques mais également des anomalies cellulaires des PNN (7).

Les récepteurs inducteurs de mort cellulaire les mieux caractérisés sont Fas et TNFR1. L'expression de Fas par les PNN est augmentée dans le LED (comme dans d'autres pathologies inflammatoires) (8). Cependant, bien que l'excès de Fas puisse expliquer un taux d'apoptose élevé chez les patients lupiques, ce mécanisme ne semble pas être prépondérant. En effet, les souris *Mrl/lpr* présentent une mutation et donc un défaut de Fas et développent un phénotype « lupus-like » avec lymphoprolifération et auto anticorps (9). Ce défaut de Fas résulte en un défaut d'élimination des cellules périphériques auto réactives par apoptose, essentiellement médiée par la liaison Fas/Fas ligand. De plus, chez l'homme, les mutations du gène Fas mènent au développement d'un « autoimmune lymphoproliférative syndrome » (ALPS) caractérisé par un syndrome lymphoprolifératif et des manifestations auto-immunes pouvant être rapprochées de phénotypes de patients lupiques (10). Peu de mutations de Fas ou Fas ligand ou d'anomalies fonctionnelles de l'apoptose médiée par Fas ont pu être identifiées dans les cohortes de patients lupiques suggérant que l'apoptose médiée par Fas ne jouerait pas un rôle majeur dans la physiopathologie du LED (11,12).

Le constat semble similaire pour l'apoptose médiée par les ligands TNF. En effet, certaines études ont identifié une augmentation du taux de TNF α dans le sérum de patients lupiques,

qui semble corrélée à l'activité de la maladie (13–15). Cependant, d'autres études n'ont pas retrouvé cette corrélation et d'autres encore ont identifié des taux plus élevés de TNF α chez les patients ayant une pathologie inactive, suggérant un rôle protecteur du TNF (16). De plus, les traitements anti-TNF α , bien qu'efficaces chez certains patients lupiques peuvent induire des LED dont les caractéristiques sont similaires aux LED idiopathiques (17).

De nombreux autres facteurs sériques (IL-1 β (interleukine), IL-4, IL-6, GM-CSF, G-CSF) influencent l'apoptose des PNN. Le poids spécifique de chacun de ces facteurs reste cependant indéterminé.

Lors du processus apoptotique, les auto antigènes du LED (ds DNA (ADN double brin), RNP (ribonucléoprotéine), Ro, La...) sont exposés à la surface des cellules apoptotiques. L'augmentation de l'apoptose pourrait donc contribuer à l'excès d'autoantigène dans le lupus.

2.3. Anomalies de clairance des corps apoptotiques

Dans le LED, une diminution de la capacité de phagocytose des PNN, macrophages et monocytes a été clairement démontrée (7,18–21).

Les capacités de phagocytose des PNN apoptotiques par les macrophages sont diminuées chez les patients lupiques comparés aux patients sains et ce de manière inversement proportionnelle à l'activité de la maladie. Il semblerait que cette anomalie soit secondaire à la présence ou l'absence de certains facteurs sériques plutôt qu'à des anomalies intrinsèques des macrophages ou de leur liaison avec les PNN (7,21).

Plusieurs hypothèses ont pu être avancées pour expliquer le défaut de phagocytose des corps apoptotiques:

- La phagocytose médiée par le complément pourrait être déficiente. En effet, le C1q peut se lier aux cellules apoptotiques (dont les PNN) et faciliter leur ingestion par les cellules phagocytaires. Dans le LED, le défaut de phagocytose des cellules apoptotiques est associé à des niveaux plus faibles de C1q, C3 et C4 sériques (22). Les patients présentant un déficit homozygote en C1q développent en grande majorité un LED, fréquemment de début précoce et de forme sévère, ce qui fait du déficit en complément le facteur de risque génétique le plus important dans le développement du lupus (23,24).

On note également la présence d'anticorps anti-C1q de manière fréquente au cours du lupus, le plus souvent associés à une atteinte rénale (25). Les anticorps anti-C1q ont la capacité à se lier au C1q des cellules en apoptose précoce et semblent pouvoir réduire ou retarder la phagocytose médiée par le C1q (26,27).

- Le CD44 régule la phagocytose des PNN apoptotiques par les macrophages (28). L'expression de CD44 est réduite sur les monocytes et neutrophiles des patients lupiques. Le taux d'expression de CD44 par les monocytes est corrélé négativement au pourcentage de PNN apoptotiques suggérant que l'expression réduite de CD44 sur les macrophages des patients lupiques pourrait affecter leur capacité de reconnaissance ou de phagocytose des neutrophiles apoptotiques (29).
- Les anticorps anti-SSB (La) auraient également la capacité de diminuer la phagocytose des PNN (parallèlement à une augmentation de l'apoptose) (30).
- D'autres facteurs (anticorps anti-DNA natifs, anticorps anti-phospholipides, ANCA i.e. anticorps anti-cytoplasme des PNN, Fas...) semblent également influencer la clairance des PNN apoptotiques par les macrophages (8,31).

Ce défaut de clairance des PNN apoptotiques par les macrophages pourrait mener à une augmentation de la présentation d'auto-antigènes par les cellules dendritiques et à l'activation des lymphocytes B et T auto réactifs.

2.4. Anomalies de la NETose

L'une des anomalies de la NETose dans le LED serait un défaut d'élimination des NETs. La DNase 1 sérique est nécessaire pour la dégradation de ces derniers. Les souris mutées et déficitaires en DNase 1 développent des symptômes classiques de LED (32). Par ailleurs, un polymorphisme de la DNase 1 (Gln244Arg SNP) est associé au développement d'un LED (33). Les patients lupiques auraient un défaut de dégradation des NETs, secondaire soit à la présence d'inhibiteurs de la DNase 1, soit à celle d'anticorps protégeant les NETs de cette endonucléase. Ce défaut de dégradation des NETs semble corrélé au titre d'anticorps anti-DNA natifs et au développement d'une glomérulonéphrite lupique (34).

Par ailleurs, les PNN des patients lupiques produisent d'importants niveaux de NETs (35,36). Les low density granulocytes (LDG), présents en excès chez les patients lupiques auraient également une capacité plus élevée à entrer en NETose (*voir paragraphe 2.5*). Cette augmentation des NETs semble avoir plusieurs effets pouvant être impliqués dans la physiopathologie du LED (*figure 3*).

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) sont activées par le biais de complexes immuns composés d'ADN, d'anticorps anti-ADN et de peptides antimicrobiens (tels que LL37 (aussi appelé cathelicidin antimicrobial peptide) et HNP (human neutrophil α -defensines)) relargués pendant la NETose et qui activent la voie TLR9 (toll-like receptor). Ils déclenchent la production d'interféron alpha (IFN α), cytokine favorisant la NETose, créant ainsi une boucle d'auto-amplification. L'activation des pDC favorise également l'activation des lymphocytes T CD4+.

Les NETs infiltrent la peau et les reins, exposant ces tissus à des niveaux importants de facteurs pro inflammatoires et immunogènes et participant donc aux atteintes tissulaires de ces organes. Ils induisent également des dommages endothéliaux par le biais de métalloprotéinases telles que la MMP-9.

Les NETs (et en particulier la cathélicidine LL-37) sont également capables d'activer l'inflammasome NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) des macrophages. Cette stimulation pourrait créer une nouvelle boucle d'auto-amplification par l'augmentation de la production d'IL-18 et IL-1 β , cytokines favorisant la NETose.

Enfin, ils augmentent l'exposition d'auto-antigènes habituellement intracellulaires, favorisant la reconnaissance de ces derniers par les lymphocytes B et donc la production d'auto-anticorps. Les patients lupiques génèrent ainsi des auto-anticorps dirigés contre les peptides antimicrobiens contenus dans les NETs (LL-37, RNP) ou contre l'ADN, qui à leur tour favorisent le relargage de NETs additionnel par les PNN (même en l'absence d'infection) créant ainsi une boucle d'auto amplification (35–40).

Au cours du LED, les agents infectieux et en particulier l'Epstein-Barr Virus ont fréquemment été suspectés d'être l'un des facteurs déclenchants de la pathologie, par le biais de mécanismes tels que l'« épitope spreading », le mimétisme moléculaire ou l'activation lymphocytaire polyclonale. Une anomalie qualitative ou quantitative de la NETose, favorisée par un agent infectieux pourrait être le lien entre infection et développement d'une pathologie auto immune (41).

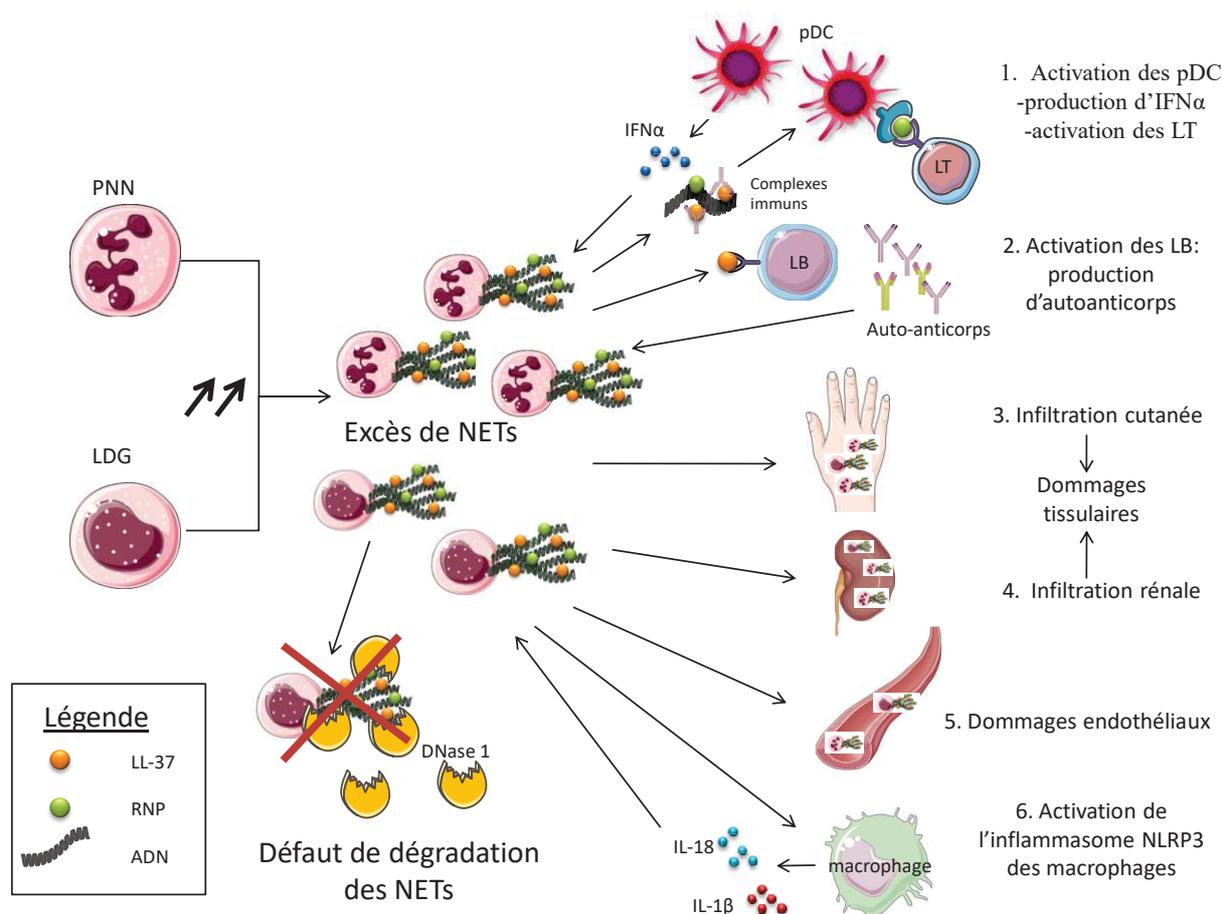


Figure 3 : schéma simplifié des anomalies de la NETose et de leurs implications physiopathologiques dans le lupus érythémateux disséminé

PNN = polynucléaire neutrophile, LDG = low density granulocyte, NETs = neutrophil extracellular traps, pDC = cellules dendritiques plasmacytoïdes, LB = lymphocytes B, LT = lymphocytes T, IFN = interféron, IL = interleukine, NLRP3 = NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, RNP = ribonucléoprotéine

2.5. Low density granulocytes

Plusieurs études ont mis en évidence la présence d'une population de PNN ayant une plus faible densité (low density granulocytes = LDG) dans le sang périphérique des patients lupiques (42–44). Lors de la réalisation d'un Ficoll sur sang périphérique, ces cellules sont retrouvées parmi les PBMC (peripheral blood mononuclear cell) alors que les PNN matures sont retrouvés dans le culot globulaire (42).

Ces cellules ont été identifiées par immuno-histochimie, microscopie mais également par l'identification d'une « signature granulocytaire » correspondant à l'expression de gènes spécifiques par les PNN, mise en évidence par les DNA-microarrays (puces à ADN) (44).

L'origine de ces cellules reste controversée. En effet, les marqueurs de surface des LDG sont similaires à ceux des PNN matures, suggérant que les LDG seraient une sous population de PNN matures ayant dégranulés, mais l'analyse morphologique du noyau et le profil d'expression génique suggère qu'ils puissent représenter une population plus immature, libérée prématurément de la moelle (35,44).

Par ailleurs, les LDG possèdent des caractéristiques fonctionnelles particulières. En effet, ces cellules semblent capables de synthétiser d'importantes quantités d'IFN de type 1, d'IFN γ et de TNF α dans certaines conditions de stimulation. Elles possèderaient un potentiel de phagocytose moins important que les PNN contrôles et auraient également une capacité plus élevée à entrer en NETose (*image 1*). Enfin, les LDG ont montré une action cytotoxique sur les cellules endothéliales et induisent un défaut de différenciation des progéniteurs endothéliaux en cellules matures, pouvant être à l'origine de dommages vasculaires. Ce mécanisme a été évoqué pour expliquer l'atteinte cardio-vasculaire précoce des patients lupiques (35,44).

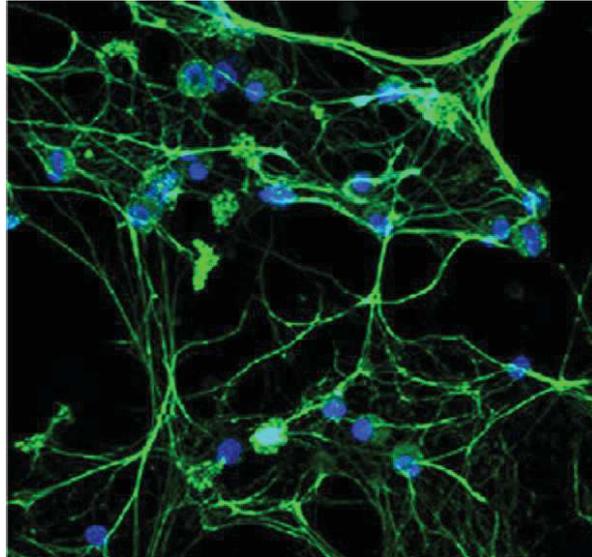


Image 1 : Les LDG des patients lupiques entrent spontanément en NETose, un processus par lequel le neutrophile expulse son matériel génétique (ADN, marqué en bleu) et des molécules anti microbiennes, telles que l'élastase (marquée en vert). Image en microscopie en fluorescence (37).

2.6. Production d'interféron (IFN)

L'IFN de type 1 (alpha ou bêta) est une cytokine sécrétée classiquement en réponse à une infection, le plus souvent virale. Il est présent en quantité augmentée dans le sérum de certains patients lupiques et corrélé à l'activité de la maladie (45). Une signature interféron, définie par l'augmentation d'expression de différents gènes stimulés par l'IFN de type 1, a par ailleurs été identifiée par GWAS (genome-wide association studies) pour la majorité des patients lupiques (46).

Les pDCs sont les cellules productrices principales de l'IFN de type 1. Cet excès de production a notamment pour effet une stimulation de la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B (LB), entre autre via l'augmentation de la production de BAFF (B-cell activating factor) et APRIL (a proliferating-inducing ligand). Les PNN et en particuliers les LDG pourraient participer à cette production excessive d'IFN soit directement, soit indirectement en stimulant les pDCs (44,47).

Par ailleurs, il a été mis en évidence une production locale d'IFN par les PNN dans la moelle osseuse des patients lupiques, qui contribue également à l'élévation des facteurs BAFF et APRIL et donc à la survie et l'activation des LB. Cet excès d'IFN α pourrait également compromettre la stringence de la sélection négative d'une augmentation des LB entrant dans le compartiment transitionnel (48).

3. Définition de la neutropénie

La neutropénie se définit comme une diminution du nombre de PNN dans le sang circulant. Le seuil de PNN limite définissant la neutropénie n'est cependant pas clairement déterminé. En hématologie, une neutropénie est le plus fréquemment définie comme un taux de PNN inférieur à 1500 /mm³. Une neutropénie sévère ou profonde est définie de manière plus consensuelle, comme un taux de PNN inférieur à 500 /mm³. On parle aussi d'agranulocytose.

La neutropénie ne fait pas strictement partie des critères diagnostiques et d'activité du LED. Elle l'est indirectement par le biais de la leucopénie, bien que celle-ci soit essentiellement secondaire à la lymphopénie :

- critère hématologique diagnostique de l'ACR 1997 (American College of Rheumatology) = leucocytes <4000 /mm³ (49)
- critère diagnostique du SLICC (Systemic Lupus Collaborating Clinics) = leucocytes <4000 /mm³ (50)
- critère d'activité présent dans le SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) = leucocytes <3000 /mm³ (51)

4. Mécanismes des neutropénies dans le LED (Figure 4)

Les mécanismes à l'origine d'une neutropénie sont pluriels et peuvent artificiellement être séparés en mécanismes centraux d'une part, touchants la production des PNN et périphériques d'autre part, touchant les PNN matures circulants.

4.1. Mécanismes centraux

4.1.1. Défaut de production médullaire

Le défaut de production médullaire est un mécanisme peu fréquemment rapporté dans le LED pour expliquer la neutropénie.

Des myélofibroses, aplasies médullaires et syndromes myélodysplasiques sont décrits sporadiquement chez les patients lupiques (52–54). En cas de défaut de production médullaire, il est rare que seule la lignée granuleuse soit touchée. La présentation est le plus souvent celle d'une bi ou pancytopenie. De telles associations sont parfois attribuées à des effets indésirables médicamenteux des immunosuppresseurs (Méthotrexate, Cyclophosphamide, Rituximab). Par ailleurs, des cas de myélofibroses réversibles sous corticoïdes ou immunoglobulines intraveineuses ont été décrits suggérant un mécanisme auto immun (55,56).

Yamasaki et al. a mis en évidence une diminution de cellules progénitrices granulocytaires (CFU-C) dans les biopsies ostéo médullaires de patients lupiques. Cette baisse était fortement corrélée au nombre de monocytes et PNN dans le sang périphérique et donc présumée, au moins partiellement, à l'origine de la neutropénie. *In vitro*, les lymphocytes T périphériques des patients lupiques ne recevant pas de corticoïdes inhibaient la croissance des CFU-C de patients sains, contrairement aux lymphocytes T des patients lupiques traités par

corticothérapie. Le mécanisme par lequel les lymphocytes T inhiberaient la croissance des CFU-C n'est cependant pas décrit (57).

4.1.2. Syndrome d'activation macrophagique

Les syndromes d'activation macrophagique (SAM) peuvent également être responsables d'une pancytopenie. Le SAM est la conséquence de la dérégulation de l'activité des lymphocytes T, responsable de la sécrétion de cytokines dont l'interféron gamma, activant les macrophages de manière incontrôlée. Il se traduit cliniquement par une fièvre persistante, élevée et résistante aux antibiotiques, une hépato-splénomégalie, des adénopathies et peut se compléter par une atteinte cutanée, neurologique centrale ou pulmonaire. Biologiquement sont associés une pancytopenie, une augmentation des triglycérides, de la ferritine et des LDH ainsi qu'un effondrement du fibrinogène et de la ferritine glycosylée. Des images d'hémophagocytose sont retrouvées sur les biopsies des tissus atteints (foie, rate, moelle, peau) mais inconstantes. Le diagnostic repose sur un faisceau d'argument. Son incidence en association au lupus est rare (entre 0,9 et 4,6%) (58,59).

4.1.3. Anticorps anti-précurseurs myéloïdes

Plusieurs études ont mis en évidence une baisse des précurseurs myéloïdes dans la moelle des patients lupiques, cette baisse étant corrélée au nombre de PNN circulants. Des anticorps dirigés contre les précurseurs myéloïdes médullaires ont été retrouvés chez des patients présentant une neutropénie présumée auto-immune et plus spécifiquement chez des patients lupiques (60–64). La profondeur de la neutropénie serait corrélée au stade de maturation des précurseurs médullaires des PNN reconnus par les auto-anticorps. En effet, plus les précurseurs précoces seraient atteints, plus la production médullaire des PNN serait perturbée, empêchant le renouvellement des PNN matures périphériques (65).

4.1.4. Anticorps anti G-CSF

Le développement d'anticorps anti G-CSF (facteur de croissance de la lignée granulocytaire) a été mis en évidence chez certains patients lupiques neutropéniques. Chez ces patients, ces auto-anticorps avaient un effet neutralisant sur leur molécule cible, ce qui suggère que ces anticorps puissent être en cause dans la genèse de la neutropénie. Dans d'autres cas, les auto-anticorps n'avaient pas d'effets biologiques in vitro sur le taux de neutrophiles et n'expliquaient donc pas la neutropénie. Un taux élevé de G-CSF sérique était alors retrouvé et ce de manière proportionnelle à la baisse des neutrophiles. Le mécanisme évoqué pour expliquer la neutropénie était une sensibilité diminuée des cellules myéloïdes au G-CSF (66).

4.1.5. Traitements

De nombreux médicaments peuvent être à l'origine de neutropénies ou agranulocytoses, parmi lesquels, plusieurs sont utilisés comme traitements dans le LED.

- Le Rituximab peut être responsable de neutropénies à début tardif chez 3 à 27% des patients traités (toutes pathologies confondues) dont le mécanisme n'est pas clairement établi à l'heure actuelle (67).
- Le Cellcept, médicament utilisé fréquemment en transplantation, mais à des posologies plus élevées que dans le LED, est également connu pour induire des neutropénies. Cependant, dans le LED, l'effet neutropéniant du Cellcept est plus discuté. En effet, *Subedi et al.* ne retrouvait pas de leucopénie dans leur cohorte de patient lupique traités par Cellcept, de même que Dooley et al. dans leur étude sur le traitement d'entretien par Cellcept versus Azathioprine chez les lupiques avec atteinte rénale (n=114). Au contraire, Houssiau et al. retrouvait 4% de leucopénie sous

Cellcept chez des patients lupiques avec atteinte rénale dans l'étude MAINTAIN Nephritis (n=53) (68–70).

- Le Methotrexate présente un risque de toxicité hématologique du fait de sa capacité à inhiber la dihydrofolate reductase (DHFR) et donc à diminuer l'acide folique. Les manifestations sont essentiellement à type de cytopénies isolées (~5%) en particulier d'anémie macrocytaire, les pancytopenies étant plus rares (1%) (71,72). Des facteurs de risques de développer une myélosuppression ont été identifiés (insuffisance rénale, absence de supplémentation par acide folique, autre traitement cytopéniant). La survenue de cytopénies semble cependant indépendante de la durée du traitement et sa gravité de la posologie utilisée (73).
- L'Azathioprine peut également être responsable d'une toxicité hématologique. Une neutropénie peut être retrouvée dans environ 1 à 3 % des cas (74,75).
- L'Endoxan, aux posologies utilisées dans le LED (0.75 à 1 g/m² en perfusions mensuelles) est également susceptible de provoquer des neutropénies par un mécanisme de myélotoxicité. Cet effet indésirable semble relativement rare et estimé à 1% pour la survenue d'une neutropénie < 500/mm³ (76).

4.1.6. Neutropénie ethnique

Des taux différents de PNN circulants sont mesurés chez les patients sains, en fonction de leur origine ethnique. Observées pour la première fois en 1941 par Forbes chez des agricultrices noires, les neutropénies dites bénignes héréditaires ont été mises en évidence par la suite dans plusieurs groupes ethniques, incluant notamment les noirs originaires du sud de l'Afrique, les juifs yéménites, les antillais et les jordaniens (77–79).

Le mécanisme à l'origine de cette neutropénie semble être une diminution de la capacité de migration des neutrophiles de la moelle vers le sang périphérique. En effet, l'examen médullaire ne retrouve pas d'anomalie de cellularité ou de maturation mais le relargage périphérique du stock médullaire suite à une stimulation telle qu'un bolus de corticoïdes est diminué chez les patients ayant une neutropénie bénigne dite ethnique (80). Cette neutropénie semble être liée à un polymorphisme du gène codant pour le « Duffy antigen receptor for chemokines (DARC)» dont le variant nul pourrait altérer la concentration et distribution des chémokines tissulaires et sanguines et ainsi la régulation de la production et migration des neutrophiles (81,82). L'origine ethnique du patient lupique est donc à prendre en compte dans l'interprétation des chiffres de PNN.

4.2. Mécanismes périphériques

4.2.1. Anticorps anti-PNN

Les anticorps anti-PNN sont des auto-anticorps le plus souvent de type IgG dirigés contre des glycoprotéines de surface appelés « Human neutrophil antigen » (HNA), classés en 5 groupes en fonction de l'épitope ciblé (83).

Dans le LED, les anticorps les plus souvent impliqués sont dirigés contre le récepteur IIIb pour le fragment Fc des immunoglobulines G (Fc γ RIIIb), faisant partie du groupe HNA-1 (84).

Les anticorps anti-PNN facilitent la phagocytose des granulocytes opsonisés, par les macrophages de la moelle et de la rate (85).

Plusieurs tests permettent de mettre en évidence ces auto anticorps: tests de fluorescence direct ou indirect (GIFT), tests d'agrégation des PNN (GAT), test d'immobilisation des antigènes granulocytaires (MAIGA, monoclonal antibody immobilization of granulocyte

antigens) (86). Aucun ne permet l'identification de l'ensemble des auto anticorps dirigés contre les PNN. Ces tests nécessitent donc d'être combinés pour une détection optimale des auto-anticorps (87).

Malgré cela, la détection des anticorps anti-neutrophiles est peu spécifique et peu sensible du fait de la difficulté d'obtenir un nombre suffisant de PNN purifiés, de la durée de vie inférieure à 24h des PNN, de leur agglutination spontanée, de la présence d'allo anticorps et d'anticorps anti-HLA et de faux positifs liés à la présence de complexes immuns circulants fixés sur les PNN.

Par ailleurs, il n'y a pas de relation stricte entre le degré de neutropénie et le taux d'auto anticorps circulants. En effet, des anticorps anti PNN sont identifiés chez certains patients lupiques, sans neutropénie associée. Des anomalies de fonctionnement du système de phagocytose ou du système du complément pourraient être impliquées dans l'absence de destruction des PNN reconnus par ces auto-anticorps (88).

4.2.2. Anticorps anti-SSA/Ro

La neutropénie dans le LED est associée de manière significative avec la présence d'anticorps anti-SSA/Ro (89). C'est également le cas dans d'autres pathologies telles que le syndrome de Goujerot-Sjögren (90). Dans la polyarthrite rhumatoïde, la présence d'anticorps anti-SSA favorise les manifestations hématologiques dont la leucopénie, sans précision sur le chiffre de PNN (91,92).

Les anticorps anti-SSA/Ro sont des anticorps reconnaissant des polypeptides fixés sur de petits ARN appelés YRNA, préférentiellement cytoplasmiques et plus rarement nucléaires. Ces YRNAs sont exprimés sur la membrane cytoplasmique ou des vésicules d'apoptose.

Les antigènes ribonucléoprotéiques du système Ro/SSA sont de deux types : des protéines de 52 kDa (SSA-52) et des protéines de 60 kDa (SSA-60). Les anticorps anti-SSA-60 sont liés à certaines connectivites telles que le syndrome de Goujerot-Sjögren et le LED tandis que les anticorps anti-SSA-52 sont de signification moins évidente.

Un mécanisme a été évoqué pour expliquer l'association entre anticorps anti-SSA/Ro et neutropénie. Les anticorps anti-Ro des patients lupiques se lieraient de manière spécifique à des antigènes de surface des PNN. Par la suite, ils auraient la capacité de fixer le complément à la surface des PNN et donc d'activer la cascade du complément permettant de détruire la cellule. Cependant, l'antigène sur lequel se fixeraient les Ac anti-Ro ne serait pas 60-kD Ro mais une protéine 64-kD qui partage une séquence répétée avec 60-kD Ro. Cette séquence partagée pourrait être l'objet d'une réactivité croisée entre ces deux protéines (89).

4.2.3. Autres mécanismes

Comme évoqué précédemment (*paragraphes 2.1, 2.2 et 2.4*), il existe un excès d'agrégation des PNN des patients lupiques, ainsi qu'une augmentation de la NETose et de l'apoptose. Bien que le lien entre ces phénomènes et la neutropénie n'ait pas été prouvé, ces anomalies pourraient contribuer à la neutropénie circulante observée.

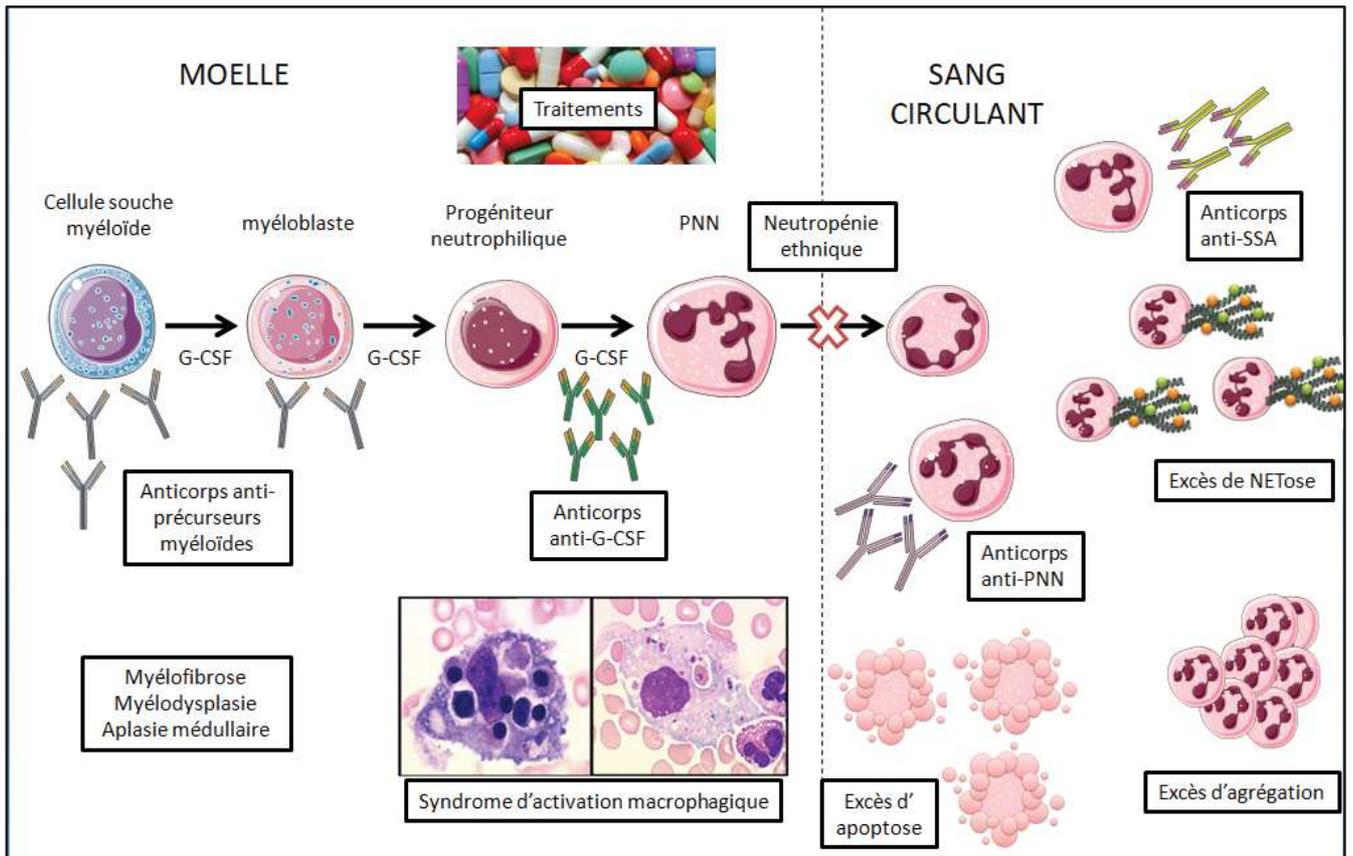


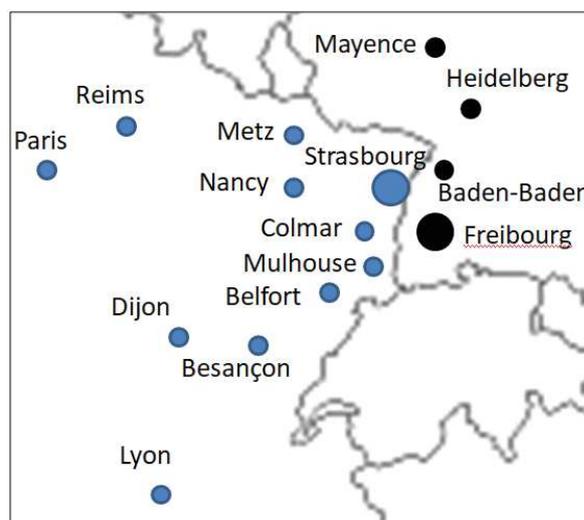
Figure 4 : Schéma simplifié des mécanismes de la neutropénie dans le LED

II. Méthodes

1. LBBR

LBBR (Lupus Bio Banque du Rhin supérieur) est une cohorte prospective avec une collection associée d'échantillons biologiques (sérum, plasma, cellules, ADN) de patients lupiques, financée par l'Union Européenne à travers le programme INTERREG, impliquant un groupe de travail franco-germanique composé de cliniciens spécialistes du Rhin supérieur et des régions voisines. Ce projet s'est déroulé sous la houlette de deux centres issues des Universités de Strasbourg et de Freiburg (Strasbourg : département d'Immunologie Clinique et Médecine Interne, Centre Hospitalo-universitaire de Strasbourg et UPR CNRS 3572 Strasbourg ; Freiburg : département de Rhumatologie et Immunologie Clinique). Ces deux départements sont des centres de référence dans la prise en charge des maladies auto-immunes en général et du LED en particulier. 15 centres hospitaliers de la région du Rhin supérieur et des régions avoisinantes ont participé au projet (le CH de Colmar, le CHU de Strasbourg, le CH de Mulhouse, le CHU de Nancy, les Hôpitaux privés de Metz, le CH de Belfort, le CHU de Dijon, le CHU de Besançon, le CHU de Reims, le CHU de Paris Pitié Salpêtrière, le CHU de Lyon, l'Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg de Mainz, le Städtisches Klinikum Karlsruhe, l'Hôpital de Heidelberg, l'Hôpital de Baden Baden et l'Hôpital Universitaire de Freiburg) (figure 5).

Figure 5 :
Localisation des différents
centres hospitaliers ayant
participé à LBBR



LBBR a ainsi inclus 1075 patients lupiques. Les 998 patients répondant aux critères ACR 1997 révisés ont été inclus dans notre étude (*figure 6*). Les inclusions se sont déroulées entre août 2011 et octobre 2014. Des données cliniques et biologiques multiples ont été collectées et en particulier les caractéristiques phénotypiques des patients, évaluées par un médecin spécialisé dans la prise en charge des patients lupiques et un large panel standardisé de données biologiques, collectées au moment de l'inclusion du patient dans la base de données.

Cette étude se conforme à la Déclaration d'Helsinki et a été approuvée par le comité éthique local (comité de protection des personnes Est IV). Un formulaire de consentement a été obtenu pour chaque patient avant l'inclusion (*Annexe 1*).

2. Patients

2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans la base de données étaient les critères de classification les plus utilisés dans le LED, à savoir ceux de l'American College of Rheumatology (ACR), établis en 1971 et révisés en 1997. Dans cette classification, on retrouve 11 critères diagnostiques (8 critères cliniques dont 4 dermatologiques et 3 critères biologiques). Un patient est considéré comme ayant un LED si 4 des 11 critères sont présents, simultanément ou non et quel que soit l'intervalle de temps séparant les différentes observations (49).

1. Rash malaire
2. Lupus discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations orales ou nasopharyngées
5. Arthrites non érosives touchant au moins deux articulations périphériques
6. Atteinte des séreuses : pleurésie ou péricardite
7. Atteinte rénale : protéinurie persistante > 0,5 g/jour ou cylindrurie
8. Atteinte neurologique : convulsions ou psychose (en l'absence de cause médicamenteuse ou métabolique)
9. Atteinte hématologique :
 - anémie hémolytique, ou
 - leucopénie < 4000/μl constatée à 2 reprises, ou
 - lymphopénie < 1500/μl constatée à 2 reprises, ou
 - thrombopénie < 100 000/μl, en l'absence de cause médicamenteuse
10. Titre anormal d'anticorps antinucléaires par immunofluorescence (en l'absence de médicament inducteur)
11. Perturbations immunologiques :
 - anticorps anti-ADN natif, ou
 - anticorps anti-Sm, ou
 - présence d'anticorps antiphospholipides : sérologie syphilitique dissociée ou anticoagulant circulant de type lupique ou titre anormal d'anticorps anti cardiolipine en IgG ou IgM

Figure 6 : Critères de classification du lupus érythémateux disséminé selon l'American College of Rheumatology (1997)

En 2012, de nouveaux critères, les critères SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) ont été définis. Cette classification est plus détaillée (on passe ainsi de 11 à 17 critères). Comme précédemment, 4 critères sont nécessaires pour le diagnostic mais doivent inclure au moins un critère clinique et un critère immunologique. Les patients ayant une glomérulonéphrite lupique, prouvée histologiquement et des anticorps antinucléaires (ou anti-DNA natifs) ont également un diagnostic de SLE. Les critères SLICC sont considérés comme plus sensibles (97% vs 83%) mais moins spécifiques (84% vs 96%) que les critères ACR (50) (*Annexe 2*).

Ces critères n'ont pas pu être utilisés dans LBBR, leur date de publication étant ultérieure aux premières inclusions dans la base et l'ensemble des paramètres utilisés dans cette classification n'étant pas inclus dans la charte LBBR.

2.2. Caractéristiques des patients à l'inclusion

2.2.1. Variables générales

| | |
|---|----------------|
| Genre féminin, n (%) | 885/996 (88.9) |
| Age, moyenne (DS), année | 43.5 (16.8) |
| Groupe ethnique, n (%) | |
| Europe | 831/998 (83.3) |
| Afrique du Nord | 55/998 (5.5) |
| Afrique | 18/998 (1.8) |
| Turquie | 15/998 (1.5) |
| Asie | 23/998 (2.3) |
| Antilles | 5/998 (0.5) |
| Non connu | 51/998 (5.1) |
| Age du début de la maladie, n (%) | |
| avant 10 ans | 15/992 (1.5) |
| entre 10 et 19 ans | 165/992 (16.6) |
| entre 20 et 29 ans | 333/992 (33.6) |
| entre 30 et 39 ans | 226/992 (22.8) |
| entre 40 et 49 ans | 142/992 (14.3) |
| entre 50 and 59 ans | 76/992 (7.6) |
| entre 60 and 69 ans | 28/992 (2.8) |
| après 70 ans | 7/992 (0.7) |
| IMC, moyenne (DS) | 25.0 (8.4) |
| Tabagisme, n (%) | |
| sevré | 127/980 (13.0) |
| actif | 190/980 (19.4) |
| absent | 663/980 (67.7) |
| Susceptibilité aux infections, n (%) | 63/759 (8.3) |
| Néoplasies, n (%) | 47/757 (6.2) |
| Cas familiaux de lupus, n (%) | 66/837 (7.9) |

2.2.2. Variables cliniques

| <i>Présentation clinique de la maladie (critères ACR)</i> | |
|---|----------------|
| Rash malaire, n (%) | 540/997 (54.2) |
| Lupus discoïde, n (%) | 223/988 (22.6) |
| Photosensibilité, n (%) | 626/995 (62.9) |
| Ulcères oraux, n (%) | 261/990 (26.4) |
| Arthrites, n (%) | 710/997 (71.2) |
| Serites, n (%) | 249/994 (25.1) |
| Atteinte rénale, n (%) | 343/995 (34.5) |
| Atteinte neurologique, n (%) | 115/997 (11.5) |
| <i>Activité de la maladie</i> | |
| SLEDAI, moyenne (DS) | 4.1 (4.8) |
| <i>Autres maladies auto-immunes associées</i> | |

| | |
|--|----------------|
| Autre pathologie auto-immune, <i>n</i> (%) | 241/761 (31.7) |
| Syndrome de Sjögren, <i>n</i> (%) | 76/761 (10.0) |

2.2.3. Variables biologiques

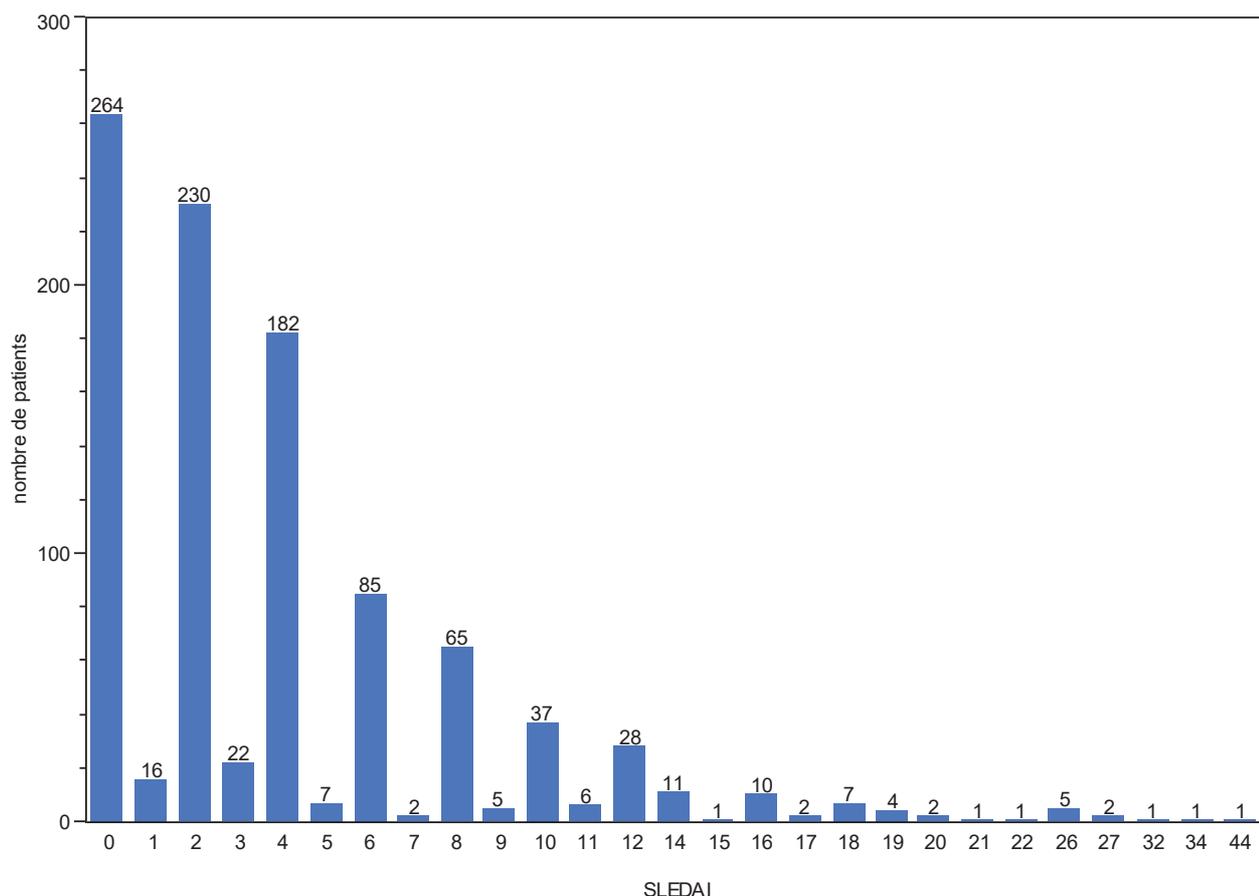
| <i>Hématologiques</i> | |
|---|----------------|
| Test de Coombs +, <i>n</i> (%) | 184/613 (30.0) |
| Lymphopénie, <i>n</i> (%) | 533/990 (53.8) |
| Thrombopénie, <i>n</i> (%) | 175/982 (17.8) |
| Neutropénie, <i>n</i> (%) | 208/987 (21.1) |
| <i>Auto-anticorps</i> | |
| Anticorps anti- DNA natifs, <i>n</i> (%) | 769/995 (77.3) |
| Anticorps anti-Sm, <i>n</i> (%) | 140/905 (15.5) |
| Anticorps anti-SSA, <i>n</i> (%) | 288/688 (41.9) |
| Anticorps anti-nucléosome, <i>n</i> (%) | 168/481 (34.9) |
| Anticorps anti-nucléaires, <i>n</i> (%) | 980/998 (98.2) |
| <i>Anticorps anti-phospholipides</i> | |
| Anticoagulant circulant lupique, <i>n</i> (%) | 137/635 (21.6) |
| Anticorps anti-β2 GPI, <i>n</i> (%) | 75/550 (13.6) |
| Anticorps anti-cardiolipines, <i>n</i> (%) | 208/707 (29.4) |
| <i>Complément</i> | |
| CH50 bas, <i>n</i> (%) | 177/589 (30.1) |
| C3 bas, <i>n</i> (%) | 352/744 (47.3) |
| C4 bas, <i>n</i> (%) | 348/737 (47.2) |
| C3d augmenté, <i>n</i> (%) | 86/214 (40.2) |

2.2.4. Variables thérapeutiques

| | |
|----------------------------------|----------------|
| Corticoïdes, <i>n</i> (%) | 825/953 (86.6) |
| Hydroxychloroquine, <i>n</i> (%) | 843/918 (91.8) |
| Azathioprine, <i>n</i> (%) | 360/865 (41.6) |
| Methotrexate, <i>n</i> (%) | 201/774 (26.0) |
| Cyclophosphamide, <i>n</i> (%) | 214/805 (26.6) |
| Mycophénolate, <i>n</i> (%) | 308/854 (36.1) |
| Rituximab, <i>n</i> (%) | 69/760 (9.1) |
| Belimumab, <i>n</i> (%) | 68/797 (9.5) |
| Ig IV, <i>n</i> (%) | 36/759 (4.7) |

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans LBBR

n = nombre, DS = dérivation standard, IMC = indice de masse corporelle, SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, IV Ig = immunoglobulines intraveineuses



Graphique 1 : Distribution des patients en fonction du SLEDAI à l'inclusion dans LBBR

2.3. Critères d'inclusion dans les sous-groupes

La seconde partie de l'étude s'est focalisée sur 65 des 208 patients lupiques neutropéniques inclus dans la base, dont des données précises sur la durée et la profondeur de la neutropénie pouvaient être obtenues.

Les patients inclus dans le groupe « neutropénie chronique » devaient présenter moins de 1500 neutrophiles $\times 10^9/L$ dans le sang circulant pendant au moins 6 mois.

Les patients inclus dans le groupe « neutropénie $<1000/mm^3$ » devaient avoir présenté durant l'évolution de leur pathologie, une neutropénie modérée à sévère, définie par moins de 1000 neutrophiles $\times 10^9/L$ dans le sang circulant, en deux occasions ou plus et à au moins un mois d'intervalle.

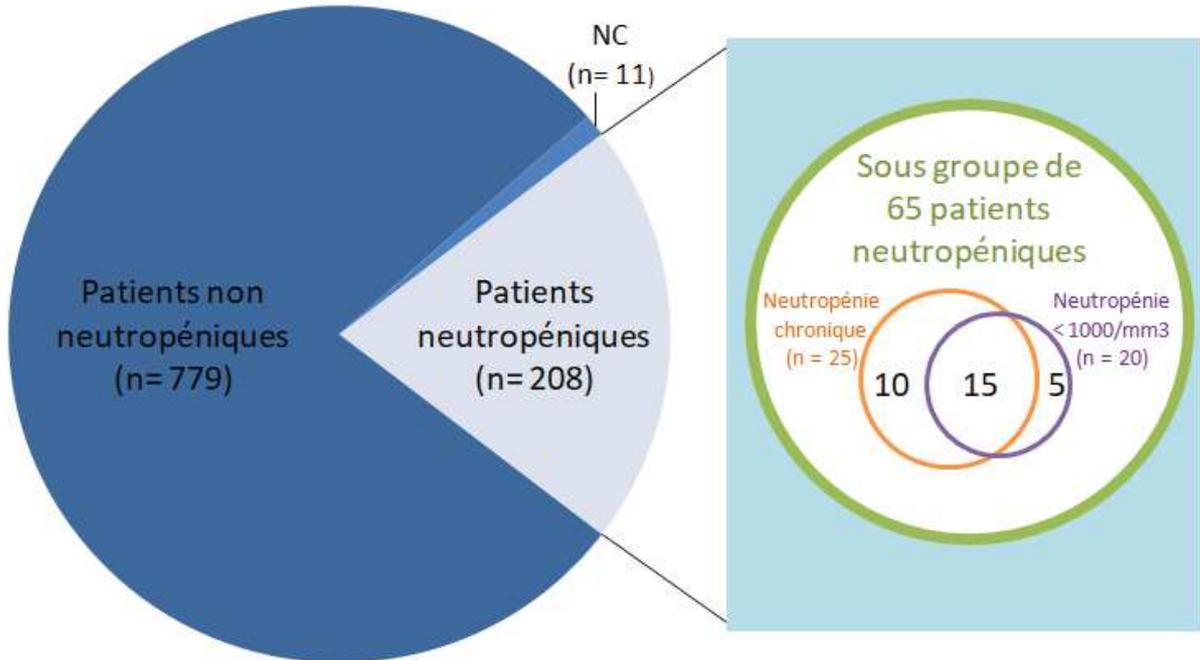


Figure 7 : Organigramme et distribution des patients inclus dans l'étude

3. Variables analysées

LBBR a inclus un large panel de données générales, cliniques, sérologiques et thérapeutiques (*Annexe 3*). 47 variables ont été analysées dans cette étude.

La **neutropénie** était définie par la présence de moins de 1800 neutrophiles circulants $\times 10^9/L$, au moins une fois durant l'histoire de la maladie.

Les **variables générales** incluaient le genre, l'âge à la date d'inclusion dans le registre, le group ethnique (Europe, Afrique du Nord, Afrique, Turquie, Asie, Antilles ou inconnu), l'âge de début de la maladie, l'IMC (indice de masse corporelle) et la consommation de tabac (active, sevrée ou absente).

Les **variables cliniques** incluaient les critères de classification du LED de l'ACR révisés en 1997 (voir ci-dessus).

L'activité de la maladie était mesurée par le score SELENA-SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) au moment de l'inclusion (*Annexe 4, (51)*).

Les comorbidités étudiées incluaient les maladies auto-immunes associées (en particulier le syndrome de Goujerot-Sjögren), les néoplasies et la susceptibilité aux infections (définie par plus de 3 infections respiratoires ou gastro-intestinales par an).

Les cas familiaux de SLE et de maladies auto-immunes chez les apparentés au premier degré étaient également collectés.

Les **variables biologiques** incluaient la présence d'anticorps anti-nucléaires avec un titre supérieur au 1/160^{ème}, d'anticorps anti-DNA natifs, anti-Sm, anti-β2 glycoprotéine 1, anti-cardiolipine (IgM et/ou IgG, à 2 reprises à au moins 12 semaines d'intervalle, supérieur à 40 GPL ou au 99^{ème} percentile), anti-nucléosome et anti-SSA ainsi que la présence d'un anticoagulant circulant lupique (à 2 reprises à au moins 12 semaines d'intervalle). Les critères hématologiques de la pathologie (lymphopénie $< 1500 \times 10^9/L$, thrombopénie $< 100000 \times 10^9/L$, test de Coombs positif), la baisse du complément total et de ses fractions C3 et C4 et la hausse du C3d (selon les normes du laboratoire) étaient également détaillés.

Les **variables thérapeutiques** incluaient l'ensemble des traitements dont avait bénéficié le patient au cours de l'évolution de sa pathologie, à savoir les corticoïdes, l'Hydroxychloroquine, l'Azathioprine, le Methotrexate, le Cyclophosphamide, le Belimumab et les immunoglobulines intra-veineuses.

4. Analyse statistique

Dans un premier temps, une analyse univariée a été conduite pour évaluer les facteurs potentiellement associés à la neutropénie, en utilisant un test du Chi-square pour les variables qualitatives et un test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives. Par la suite, les variables avec une p value < 0.05 en analyse univariée, ainsi que l'ensemble des critères cliniques de classification de l'ACR 2007 et des critères supposés influencer le chiffre de PNN dans le SLE selon les données de la littérature ont été inclus dans un modèle multivarié de régression logistique. La signification statistique a été fixée à une valeur de $p < 0.05$.

Une approche similaire a été utilisée pour l'analyse des sous groupes. « neutropénie chronique » et « neutropénie $< 1000/\text{mm}^3$ ». Pour l'analyse multivariée, seuls certains critères avec une p value < 0.05 en analyse univariée ont pu être inclus. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel JMP 13, avec l'aide du Dr Tuzin, statisticien au pôle de Santé Publique, secteur méthodologie et biostatistique.

III. Résultats

1. Cas cliniques

1.1. Cas clinique n°1

Nous rapportons le cas de Mme K, née le 17.02.1981, suivie depuis 2003 pour un lupus érythémateux disséminé.

Cette patiente a pour seul antécédent une appendicectomie à l'âge de 18 mois. Elle est d'origine ukrainienne.

Elle consulte pour la première fois à l'âge de 22 ans pour une altération de l'état général avec asthénie, amaigrissement (perte de 4kg en quelques mois), fièvre sans foyer infectieux clinique et sueurs nocturnes. S'y associent une alopécie, des ulcérations buccales, une polyarthrite périphérique prédominant au niveau des mains, non déformante, corticosensible et une éruption malaire.

Le bilan biologique met en évidence une cytolyse et une cholestase hépatique (ASAT à 88 U/L, ALAT à 64 U/L et gamma GT à 180 U/L) ainsi qu'une pancytopenie avec une anémie à 9,4 g/dL, normocytaire, arégénérative, une neutropénie à 920 /mm³, une lymphopénie à 510 /mm³ et une thrombopénie à 86000 /mm³. Le bilan auto immunitaire retrouve des anticorps anti-nucléaires au 1/1280^{ème}, sans spécificité, des anticorps anti-DNA natifs positifs, supérieurs à 300 UI/mL et la présence d'anticorps anti-cardiolipines (IgG à 47 U, IgA à 22 U, IgM à 17 U). Il existe par ailleurs une hypergammaglobulinémie à 18,5 g/L, un test de Coombs direct positif en IgG et une consommation du complément (CH50, C3, C4 abaissés). Le reste du bilan auto-immunitaire (cryoglobulinémie, anticorps anti-CCP, facteur rhumatoïde, anticoagulant circulant, ANCA, anticorps anti-plaquettes négatifs) et infectieux (sérologies VHB, VHC, VIH, EBV, CMV, parvovirus B19, syphilis négatives ou témoignant d'une infection ancienne) n'est pas contributif.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien est normal. Le médullogramme met en évidence un petit excès de plasmocytes (3%) sans particularités morphologiques et quelques rares cellules LE. La biopsie ostéo médullaire montre une moelle de richesse subnormale avec myélofibrose (grade 2). Une corticothérapie est mise en place. La neutropénie et les autres cytopénies persistent, de manière fluctuante (PNN entre 800 et 2400 /mm³).

En 2004, le tableau se complique d'une vascularite cérébrale se traduisant cliniquement par un coma sur état de mal épileptique, responsable d'un séjour prolongé en réanimation et d'une atteinte rénale avec un aspect de glomérulonéphrite membrano-proliférative à la ponction biopsie rénale. Un traitement par Endoxan est alors débuté (6 cures au total), relayé par Cellcept, efficace sur les atteintes neurologiques, rénales et hématologiques. L'IRM met en évidence un aspect compatible avec une vascularite cérébrale avec de multiples hyperdensités des noyaux gris, thalamiques et insulaires droites. Des séquelles à type de syndrome extrapyramidal akinéto-hypertonique et tremblant discret nécessitent la mise en place d'un traitement par L-DOPA puis Requip, progressivement sevré.

Fin 2005, devant la réapparition d'une hypocomplémentémie et d'une neutropénie, les cures d'Endoxan sont reprises. Le médullogramme décrit une moelle de richesse moyenne avec des mégacaryocytes correctement représentés. La biopsie médullaire est subnormale sans signe de myélofibrose. Le bilan oriente donc vers une origine périphérique de la neutropénie. Celle-ci régresse sous Endoxan.

La patiente a présenté plusieurs épisodes infectieux, ayant nécessité des hospitalisations :

- une septicémie à *Moraxella nonliquefaciens* sur sinusite maxillaire en 2004 (PNN à 1000 /mm³)
- une septicémie à *Yersinia pseudotuberculosis* en 2004 (PNN à 800 /mm³)
- une pyélonéphrite à *Escherichia Coli* (sous Cellcept, pas de neutropénie)

-une septicémie à *Bartonella henselae* en 2008 (sous Cellcept, pas de neutropénie)

Ce cas clinique illustre une neutropénie d'origine centrale sur myélofibrose, probablement d'origine immunologique, puisque réversible sous traitement immunosuppresseur. Par la suite, la patiente présente une récurrence de la neutropénie d'origine probablement périphérique.

1.2. Cas clinique n°2

Nous rapportons le cas de Mme Z., née le 16.10.1979, suivie pour un lupus érythémateux disséminé.

Cette patiente a initialement été diagnostiquée avec une connectivite inclassée en 2001 devant une symptomatologie associant un acrosyndrome, une neutropénie chronique (nadir à 360 PNN /mm³) et des anticorps antinucléaires positifs au 1/1280^{ème}, sans spécificité.

La patiente a pour antécédents une mononucléose infectieuse à l'âge de 11 ans, des migraines, une hypothyroïdie frustrée traitée transitoirement par Levothyrox, une agranulocytose sous Bactrim en 1999 et par ailleurs une appendicectomie, une amygdalectomie et une chirurgie d'un abcès axillaire.

Elle exerce la profession d'esthéticienne puis assistante maternelle.

En 2004, la symptomatologie se complète par l'apparition d'une polyarthrite périphérique des mains et des chevilles, non déformante, corticosensible, avec une éruption malaire, une photosensibilité et des adénopathies multiples. Les anticorps antinucléaires sont toujours positifs au 1/1280^{ème} avec cette fois-ci une spécificité anti Ro et La. Les anticorps anti-DNA natifs sont positifs, supérieurs à 300 U/mL. Sur le plan hématologique, la neutropénie persiste et apparaît également une hypergammaglobulinémie polyclonale, une thrombopénie aux alentours de 100000 /mm³, fluctuante dans le temps et une anémie (10,7 g/dL) hémolytique

avec test de Coombs positif. Une biopsie des glandes salivaires accessoires est réalisée devant la présence d'anticorps anti-SSA et SSB bien qu'il n'y ait pas de syndrome sec occulo-buccal et retrouve un grade 4 dans la classification de Chisholm et Mason.

Le reste du bilan auto-immun et infectieux n'est pas contributif (ANCA, Ac anti cardiolipines, anti-béta 2 GPI, anticoagulant circulant, cryoglobulinémie négatifs, sérologies virales (VHB, VHC, VIH, toxoplasmose, CMV, EBV) négatives ou témoignant d'une infection ancienne). Il n'y a pas d'atteinte rénale.

Le diagnostic de lupus érythémateux disséminé est clairement posé sur la présence de 6 des 11 critères de la classification ACR (éruption malaire, photosensibilité, polyarthrite non érosive, atteinte hématologique, anticorps anti DNA natifs, anticorps anti nucléaires).

Un traitement par Plaquenil est débuté, associé à une corticothérapie dont la posologie est ajustée aux poussées de la maladie.

La patiente mène une grossesse à terme, sans complication, en 2007.

La neutropénie est alors fluctuante mais quasi constante dans le temps.

Un seul épisode infectieux est rapporté. En 2003, la patiente est en effet hospitalisée pour une pneumopathie bibasale, sans germe identifié, non compliquée (chiffre de PNN non connu).

Il n'y a pas d'argument en faveur d'une origine centrale de la neutropénie. Le premier médullogramme, réalisé au moment du diagnostic, n'est pas interprétable. Le second (2014) retrouve une moelle de richesse diminuée où les mégacaryocytes sont présents. La lignée granuleuse ne présente pas de blocage de maturation. Les polynucléaires neutrophiles sont parfois hyposegmentés. On observe de nombreux hémotogones, compatible avec le contexte auto-immun de la patiente.

Chez cette patiente, les anticorps anti-polynucléaires neutrophiles sont négatifs à trois reprises : recherche d'anticorps anti-PNN par méthode d'immunofluorescence indirecte (GIFT) négative pour les IgM et faiblement positive pour les IgG en 2007, recherche d'anticorps anti-PNN par test d'immunofluorescence indirect (GIFT) et par test d'agglutination (GAT) négative en 2010 et 2013.

Ce cas clinique illustre une neutropénie d'origine périphérique, probablement sur un mécanisme auto-immun mais dont l'étiologie n'a pas pu être clairement prouvée.

Ces deux cas cliniques illustrent la diversité des mécanismes à l'origine des neutropénies dans le LED, les difficultés étiologiques rencontrées face à une neutropénie et l'incertitude quant à leur imputabilité dans la survenue d'infections et quant à leur signification par rapport à l'activité de la maladie.

Afin de mieux appréhender la neutropénie dans le LED, nous avons donc étudié la prévalence de la neutropénie à travers une large cohorte de patients lupiques transfrontalière sur le Rhin supérieur et tenté d'identifier des corrélations entre la neutropénie et des caractéristiques générales, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

Nous avons sélectionné dans la base LBBR les patients lupiques ayant un score ACR supérieur ou égal à 4 et comparé les patients neutropéniques ($\text{PNN} < 1800 /\text{mm}^3$) ($n = 208$) et non neutropéniques ($n = 779$) sur 47 variables.

Dans un second temps et afin de préciser l'influence de la profondeur de la neutropénie et de son caractère chronique, nous avons sélectionné parmi 65 des 208 patients neutropéniques pour lesquels les données étaient disponibles, les patients présentant une neutropénie

chronique (pendant plus de 6 mois) et ceux présentant une neutropénie plus profonde (PNN < 1000 /mm³). Nous avons comparé ces respectivement 25 et 20 patients aux patients non neutropéniques de l'ensemble de la cohorte sur les mêmes 47 variables.

2. Résultats de l'étude

2.1. Comparaison entre les patients neutropéniques (n = 208) et non neutropéniques (n = 779)

2.1.1. Analyse univariée

En analyse univariée, la présence d'une neutropénie n'est associée à aucun critère clinique de l'ACR. Elle est associée de manière statistiquement significative à la présence d'une thrombopénie (OR 3.68 (2.58-5.25), $p < 0.0001$), d'une lymphopénie (OR 3.34 (2.37-4.72), $p < 0.001$), d'un test de Coombs positif (OR 2.91 (1.96-4.32), $p < 0.0001$), d'un complément bas (OR 1.68 (1.19-2.36), $p = 0.0031$), d'un C3 bas (1.83 (1.29-2.59), $p = 0.0006$) et d'un C4 bas (OR 1.62 (1.15-2.29), $p = 0.0060$). L'ensemble des autres variables analysées n'est pas associé de manière significative à la présence d'une neutropénie (*tableau 2 et 5*).

2.1.2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, la présence d'une neutropénie est associée de manière statistiquement significative à la présence d'une thrombopénie ($p < 0.0001$), d'une lymphopénie ($p < 0.0001$), d'un rash malaire ($p = 0.0218$) et d'anticorps anti-SSA ($p = 0.0282$). L'ensemble des autres variables analysées n'est pas associé de manière significative à la présence d'une neutropénie (*tableau 2*).

| Variables | Patients neutropéniques (n = 208) | Patients non neutropéniques (n = 779) | OR (95 % IC) | Uni-variée p* | Multi-variée p** |
|--|--------------------------------------|--|------------------|------------------|---------------------|
| <i>Variables significatives en analyse univariée</i> | | | | | |
| Thrombopénie, n (%) | 73 (35.8) | 102 (13.1) | 3.68 (2.58-5.25) | <.0001 | <.0001 |
| Lymphopénie, n (%) | 157 (75.5) | 373 (47.9) | 3.34 (2.37-4.72) | <.0001 | <.0001 |
| C3 bas, n (%) | 101 (59.1) | 250 (44.1) | 1.83 (1.29-2.59) | 0.0006 | 0.1091 |
| Test de Coombs +, n (%) | 67 (48.6) | 116 (24.5) | 2.91 (1.96-4.32) | <.0001 | 0.0586 |
| C4 bas, n (%) | 96 (56.5) | 249 (44.5) | 1.62 (1.15-2.29) | 0.0060 | 0.9233 |

Variables cliniques (score ACR)

| | | | | | |
|------------------------------|------------|------------|------------------|------|---------------|
| Arthrites, n (%) | 151 (72.6) | 550 (70.7) | 1.10 (0.78-1.55) | 0.59 | 0.4552 |
| Lupus discoïde, n (%) | 40 (19.6) | 179 (23.3) | 0.81 (0.55-1.19) | 0.28 | 0.2550 |
| Rash malaire, n (%) | 120 (58.0) | 413 (53.0) | 1.22 (0.90-1.67) | 0.20 | 0.0218 |
| Atteinte neurologique, n (%) | 18 (8.65) | 95 (12.2) | 0.68 (0.40-1.16) | 0.15 | 0.1653 |
| Ulcères oraux, n (%) | 51 (24.6) | 207 (26.8) | 0.89 (0.63-1.27) | 0.53 | 0.3982 |
| Photosensibilité, n (%) | 119 (57.8) | 479 (63.8) | 0.78 (0.57-1.06) | 0.11 | 0.9135 |
| Atteinte rénale, n (%) | 70 (33.8) | 269 (34.6) | 0.96 (0.7-1.33) | 0.83 | 0.2328 |
| Sérite, n (%) | 60 (29.0) | 186 (24.0) | 1.29 (0.92-1.82) | 0.14 | 0.2800 |

Variable connues pour être associées à une neutropénie dans le LED

| | | | | | |
|---------------------------|-----------|------------|------------------|------|---------------|
| Anticorps anti-SSA, n (%) | 75 (45.2) | 209 (40.5) | 1.21 (0.85-1.72) | 0.29 | 0.0282 |
| Azathioprine, n (%) | 76 (40) | 280 (42.0) | 0.92 (0.66-1.28) | 0.63 | 0.7860 |
| Endoxan, n (%) | 43 (24.2) | 168 (27.2) | 0.85 (0.58-1.26) | 0.42 | 0.1786 |

| | | | | | |
|----------------------------|-----------|------------|------------------|------|--------|
| Methotrexate, <i>n</i> (%) | 43 (24.6) | 155 (26.2) | 0.92 (0.62-1.35) | 0.66 | 0.5021 |
| Cellcept, <i>n</i> (%) | 67 (36.8) | 237 (35.8) | 1.05 (0.74-1.47) | 0.79 | 0.3569 |
| Rituximab, <i>n</i> (%) | 16 (9.2) | 53 (9.2) | 1.00 (0.56-1.80) | 1.00 | 0.9748 |

Tableau 2 : Comparaison entre les patients neutropéniques (n=208) et non neutropéniques (n= 779) en analyse uni et multivariée. Les variables significatives en analyse univariée, les critères cliniques de LED et les facteurs connus dans la littérature pour être associés à la neutropénie dans le LED ont été inclus dans l'analyse multivariée.

n = nombre, OR = odds ratio, IC = intervalle de confiance, LED = lupus érythémateux disséminé

*différence entre patients neutropéniques et non neutropéniques en utilisant un test de Chi-square pour les variables qualitatives et de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives

**en utilisant une régression logistique multiple

2.2. Comparaison entre les patients présentant une neutropénie chronique (n = 25) et les patients non neutropéniques (n = 208)

2.2.1. Analyse univariée

En analyse univariée, la présence d'une neutropénie chronique est associée de manière statistiquement significative à la présence d'une thrombopénie (OR 5.59 (2.44-12.82), $p < 0.0001$), d'une lymphopénie (OR 12.5 (2.92-53.32), $p < 0.001$), d'un test de Coombs positif (OR 6.17 (2.27-16.81), $p < 0.0001$), d'un C3 bas (4.02 (1.58-10.20), $p = 0.0014$), d'un C4 bas (OR 3.96 (1.56-10.05), $p = 0.0020$). L'âge de début de la maladie ($p = 0.0148$) et le groupe ethnique ($p = 0.0064$) est également significativement différents dans le groupe neutropénie chronique comparé au groupe des patients non neutropéniques. L'ensemble des autres variables analysées n'est pas associé de manière significative à la présence d'une neutropénie (*tableau 3 et 5*).

2.2.2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, la présence d'une neutropénie chronique est associée de manière significative à la présence d'un C3 bas ($p = 0.0032$), d'anticorps anti-SSA ($p = 0.0342$) et d'un test de Coombs positif ($p = 0.0300$) (*tableau 3*).

| Variables | Neutropénie chronique (n = 25) | Patients non neutropéniques (n = 779) | OR (95 % IC) | Uni-variée p* | Multi-variée p** |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--|-------------------|------------------|---------------------|
| C3 bas, n (%) | 20 (74.1) | 267 (42.9) | 4.02 (1.58-10.20) | 0.0014 | 0.0032 |
| Test de Coombs +, n (%) | 12 (66.7) | 116 (24.5) | 6.17 (2.27-16.81) | <.0001 | 0.0300 |
| Anticorps anti-SSA, n (%) | 16 (66.7) | 209 (40.5) | 2.94 (1.23-6.99) | 0.0110 | 0.0342 |
| Lymphopénie, n (%) | 23 (92.0) | 373 (47.9) | 12.5 (2.92-53.32) | <.0001 | |
| Thrombopénie, n (%) | 11 (45.8) | 102 (13.1) | 5.59 (2.44-12.82) | <.0001 | |
| C4 bas, n (%) | 19 (76.0) | 249 (44.5) | 3.96 (1.56-10.05) | 0.0020 | |
| Groupe ethnique, n (%) | | | | 0.0064 | |
| Age de début de la maladie, n (%) | | | | 0.0148 | |

Tableau 3 : Comparaison entre le groupe « neutropénie chronique » (n= 21) et le groupe « patients non neutropéniques » (n=779). Variables significatives en analyse univariée et analyse multivariée.

n = nombre, OR = odds ratio, IC = intervalle de confiance, LED = lupus érythémateux disséminé

*différence entre groupe « neutropénie chronique » et le groupe « patients non neutropéniques » en utilisant un test de Chi-square pour les variables qualitatives et test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives

**en utilisant une régression logistique multiple

2.3. Comparaison entre les patients présentant une neutropénie <1000/mm³ (n = 21) et les patients non neutropéniques (n = 779)

2.3.1. Analyse univariée

En analyse univariée, la présence d'une neutropénie < 1000 /mm³ est associée de manière statistiquement significative à la présence d'une thrombopénie (OR 7.34 (2.91-18.5), p <0.0001), d'une lymphopénie (OR 9.77 (2.25-42.4), p = 0.0002), d'ulcères oraux (OR 2.73 (1.12-6.66), p = 0.0215), d'un test de Coombs positif (OR 3.53 (1.25-9.94), p = 0.0114), d'un C4 bas (OR 3.75 (1.34-10.5), p = 0.0070) et d'anticorps anti-DNA natifs positifs (p = 0.0124). Le groupe ethnique (p = 0.0007) est également significativement différent dans le groupe « neutropénie <1000/mm³ » comparé au groupe « non neutropéniques ». L'ensemble des

autres variables analysées n'était pas associé de manière significative à la présence d'une neutropénie <1000/mm³ (tableau 4 et 5).

2.3.2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, la présence d'une neutropénie < 1000 /mm³ était associée de manière statistiquement significative à la présence d'une thrombopénie (p = 0.0002), d'une lymphopénie (p = 0.0003) et d'ulcères oraux (p = 0.0196) (tableau 4).

| Variables | Neutropénie <1000/mm ³ (n = 20) | Patients non neutropéniques (n = 779) | OR (95 % IC) | Uni-variée p* | Multi-variée p** |
|---|--|---------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Thrombopénie, n (%) | 10 (52.6) | 102 (13.1) | 7.34 (2.91-18.5) | <.0001 | 0.0002 |
| Lymphopénie, n (%) | 18 (90.0) | 373 (47.9) | 9.77 (2.25-42.4) | 0.0002 | 0.0003 |
| Ulcères oraux, n (%) | 10 (50.0) | 207 (26.8) | 2.73 (1.12-6.66) | 0.0215 | 0.0196 |
| Groupe ethnique, n (%) | | | | 0.0007 | |
| C4 bas, n (%) | 15 (75.0) | 249 (44.5) | 3.75 (1.34-10.5) | 0.0070 | |
| Test de Coombs +, n (%) | 8 (53.3) | 116 (24.5) | 3.53 (1.25-9.94) | 0.0114 | |
| Anticorps anti-DNA natifs, n (%) | 20 (100) | 591 (76.1) | | 0.0125 | |

Tableau 4 : Comparaison entre les patients ayant moins de 1000 neutrophiles par mm³ (n= 20) et les patients non neutropéniques (n = 779). Variables significatives en analyse univariée et analyse multivariée.

n = nombre, OR = odds ratio, CI = intervalle de confiance

*différence entre le groupe « neutropénie < 1000/mm³ » et le groupe « patients non neutropéniques » en utilisant un test de Chi-square pour les variables qualitatives et un test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives

**en utilisant une régression logistique multiple

Tableau 5 : Comparaison entre patients non neutropéniques (n = 779) et neutropéniques (n=208) dont neutropénie chronique (n = 25) and neutropénie <1000/mm³ (n = 20) en analyse univariée.

n = nombre, DS = derivation standard, p = p value, IMC = indice de masse corporelle, SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, Ig IV = immunoglobulines intraveineuses

A. Paramètres généraux

| | Patients non neutropéniques (n = 779) | Patients neutropéniques (n = 208) | | |
|--|---|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | | Neutropénie (n=208) | Neutropénie chronique (n = 25) | Neutropénie <1000/mm3 (n = 20) |
| Genre féminin, n (%) p | 694 (89.2) | 182 (87.9) 0.60 | 24 (96.0) 0.28 | 19 (95.0) 0.70 |
| Age, moyenne (DS) p, années | 43.5 (14.5) | 43.7 (23.8) 0.14 | 44.4 (11.5) 0.78 | 42.7 (12.3) 0.70 |
| Groupe ethnique, n (%) p | | 0.26 | 0.0064 | 0.0007 |
| Europe | 656 (84.2) | 168 (80.8) | 17 (68.0) | 13 (65.0) |
| Afrique du Nord | 39 (5.0) | 16 (7.7) | 2 (8.0) | 1 (5.0) |
| Afrique | 11 (1.4) | 6 (2.9) | 3 (12.0) | 3 (15.0) |
| Turquie | 12 (1.5) | 3 (1.4) | 0 (0) | 0 (0) |
| Asie | 21 (2.7) | 2 (1.0) | 1 (4.0) | 1 (5.0) |
| Antilles | 3 (0.4) | 2 (1.0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Inconnu | 37 (4.8) | 11 (5.3) | 2 (8.0) | 2 (10.0) |
| Age du début de la maladie, n (%) p | | 0.29 | 0.0148 | 0.06 |
| avant 10 ans | 10 (1.3) | 5 (2.4) | 2 (8.0) | 1 (5.0) |
| entre 10 et 19 ans | 121 (15.6) | 44 (21.5) | 7 (28.0) | 8 (40.0) |
| entre 20 et 29 ans | 263 (33.8) | 68 (33.2) | 3 (12.0) | 3 (15.0) |
| entre 30 et 39 ans | 181 (23.3) | 42 (20.5) | 8 (32.0) | 5 (25.0) |
| entre 40 et 49 ans | 111 (14.3) | 28 (13.7) | 5 (20.0) | 3 (15.0) |
| entre 50 et 59 ans | 65 (8.4) | 10 (4.9) | 0 (0) | 0 (0) |
| entre 60 et 69 ans | 21 (2.7) | 7 (3.4) | 0 (0) | 0 (0) |

| | | | | |
|---|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| après 70 ans | 6 (0.8) | 1 (0.5) | 0 (0) | 0 (0) |
| IMC, moyenne (DS) p | 25.0 (8.4) | 24.2 (5.6) 0.07 | 23.9 (3.8) 0.42 | 23.7 (4.1) 0.32 |
| Cas familial de LED, n (%) p | 53 (8.1) | 13 (7.5) 0.82 | 1 (4.0) 0.46 | 0 (0) 0.20 |
| Tabac, n (%) p | | 0.38 | 0.06 | 0.0189 |
| Sevré | 103 (13.4) | 22 (11.0) | 7 (28.0) | 7 (35.0) |
| Actif | 155 (20.1) | 35 (17.4) | 3 (8.0) | 2 (10.0) |
| Absence | 512 (66.5) | 144 (71.6) | 16 (64.0) | 11 (55.0) |
| Susceptibilité aux infections, n (%) p | 49 (8.5) | 13 (7.6) 0.72 | 4 (16.0) 0.19 | 3 (15.0) 0.31 |
| Néoplasie, n (%) p | 34 (5.9) | 12 (7.0) 0.59 | 2 (8.0) 0.66 | 1 (5.0) 0.87 |

B. Paramètres cliniques

| | Patients non neutropéniques (n = 779) | Patients neutropéniques (n = 208) | | |
|---|--|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | | Neutropénie (n=208) | Neutropénie chronique (n = 25) | Neutropénie <1000/mm3 (n = 20) |
| <i>Présentation clinique de la maladie (critères ACR)</i> | | | | |
| Rash malaire, n (%) p | 413 (53.0) | 120 (58.0) 0.20 | 15 (60.0) 0.49 | 13 (65.0) 0.29 |
| Lupus discoïde, n (%) p | 179 (23.3) | 40 (19.6) 0.28 | 3 (12.5) 0.22 | 3 (15.9) 0.45 |
| Photosensibilité, n (%) p | 479 (63.8) | 119 (57.8) 0.11 | 11 (45.8) 0.07 | 9 (47.4) 0.14 |
| Ulcères oraux, n (%) p | 207 (26.8) | 51 (24.6) 0.53 | 10 (40.0) 0.14 | 10 (50.0) 0.0215 |
| Arthrites, n (%) p | 550 (70.7) | 151 (72.6) 0.59 | 20 (80.0) 0.31 | 16 (80.0) 0.37 |
| Sérites, n (%) p | 186 (24.0) | 60 (29.0) 0.14 | 8 (32.0) 0.36 | 7 (35.0) 0.26 |
| Atteintes rénales, n (%) p | 269 (34.6) | 70 (33.8) 0.83 | 12 (48.0) 0.17 | 11 (55.0) 0.06 |
| Atteintes neurologiques, n (%) p | 95 (12.2) | 18 (8.7) 0.15 | 3 (12.0) 0.97 | 4 (20.0) 0.30 |

| <i>Activité de la maladie</i> | | | | |
|--|------------|----------------|------------------|-----------------|
| SLEDAI, moyenne (SD) p | 4.9 (4.9) | 4.2 (4.6) 0.65 | 3.56 (2.74) 0.78 | 3.45 (2.7) 0.91 |
| <i>Maladies auto-immunes associées</i> | | | | |
| Autres maladies auto-immunes, n (%) p | 180 (31.0) | 61 (35.5) 0.27 | 8 (32.0) 0.92 | 7 (35.0) 0.71 |
| Syndrome de Goujerot Sjögren, n (%) p | 52 (29.6) | 24 (11.5) 0.16 | 4 (50.0) 0.22 | 3 (15.0) 0.28 |

C. Paramètres biologiques

| | Patients non neutropéniques (n = 779) | Patients neutropéniques (n = 208) | | |
|------------------------------------|--|--|--------------------------------|--|
| | | Neutropénie (n=208) | Neutropénie chronique (n = 25) | Neutropénie <1000/mm ³ (n = 20) |
| Hématologiques | | | | |
| Test de Coombs +, n (%) p | 116 (24.5) | 67 (32.7) <0.0001 | 12 (66.7) <0.0001 | 8 (53.3) 0.0114 |
| Lymphopénie, n (%) p | 373 (47.9) | 157 (75.5) <0.0001 | 23 (92.0) <0.0001 | 18 (90.0) 0.002 |
| Thrombopénie, n (%) p | 102 (13.1) | 73 (35.7) <0.0001 | 11 (45.8) <0.0001 | 10 (53.6) <0.0001 |
| Auto-anticorps | | | | |
| Anticorps anti-nucléaires, n (%) p | 764 (98.1) | 207 (99.5) 0.14 | 25 (100) 0.48 | 20 (100) 0.53 |
| Anticorps anti-DNA natifs, n (%) p | 591 (76.1) | 169 (81.3) 0.11 | 23 (92.0) 0.06 | 20 (100) 0.0125 |
| Anticorps anti-Sm, n (%) p | 109 (15.4) | 31 (15.0) 0.78 | 2 (9.5) 0.46 | 1 (6.3) 0.31 |
| Anticorps anti-SSA, n (%) p | 209 (40.5) | 75 (43.9) 0.29 | 16 (66.7) 0.0110 | 10 (50.0) 0.40 |
| Anticorps anti-nucléosome, n (%) p | 126 (33.3) | 41 (41.8) 0.11 | 1 (33.3) 1.0 | 1 (33.3) 1.0 |

Anticorps anti-phospholipides

| | | | | |
|--|------------|----------------|----------------|---------------|
| Anticoagulant circulant, <i>n</i> (%) p | 106 (22.0) | 30 (17.7) 0.69 | 5 (22.7) 0.93 | 4 (23.5) 0.88 |
| Anticorps anti-β2 GP1, <i>n</i> (%) p | 60 (12.9) | 13 (7.6) 0.37 | 3 (15.8) 0.72 | 3 (18.8) 0.50 |
| Anticorps anti-cardiolipines, <i>n</i> (%) p | 154 (28.5) | 51 (31.9) 0.40 | 10 (43.5) 0.12 | 9 (47.4) 0.07 |

Complément

| | | | | |
|------------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| CH50 bas, <i>n</i> (%) p | 131 (29.6) | 46 (32.2) 0.56 | 8 (32.0) 0.80 | 8 (40.0) 0.32 |
| C3 bas, <i>n</i> (%) p | 250 (44.1) | 101 (59.1) 0.0006 | 19 (76.0) 0.0017 | 12 (60.0) 0.16 |
| C4 bas, <i>n</i> (%) p | 249 (44.5) | 96 (56.5) 0.0060 | 19 (76.0) 0.0020 | 15 (75.0) 0.0070 |
| C3d augmenté, <i>n</i> (%) p | 67 (41.1) | 18 (40.0) 0.89 | 0 (0) 0.41 | 0 (0) 0.40 |

D. Paramètres thérapeutiques

| | Patients non neutropéniques (n= 779) | Patients neutropéniques (n= 208) | | |
|------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | | Neutropénie (n=208) | Neutropénie chronique (n=25) | Neutropénie <1000/mm3 (n= 20) |
| Hydroxychloroquine, n (%) p | 657 (91.9) | 179 (91.8) 0.97 | 23 (92.0) 0.98 | 17 (85.0) 0.27 |
| Azathioprine, n (%) p | 280 (42.0) | 76 (40.0) 0.63 | 10 (40.0) 0.84 | 10 (50.0) 0.47 |
| Methotrexate, n (%) p | 155 (26.2) | 43 (24.6) 0.66 | 6 (24.0) 0.80 | 5 (25.0) 0.90 |
| Cyclophosphamide, n (%) p | 168 (27.2) | 43 (24.2) 0.42 | 9 (36.0) 0.33 | 8 (40.0) 0.21 |
| Mycophénolate, n (%) p | 237 (35.8) | 67 (36.8) 0.79 | 11 (44.0) 0.40 | 9 (45.0) 0.40 |
| Rituximab, n (%) p | 53 (9.2) | 16 (9.2) 1.00 | 1 (4.0) 0.37 | 0 (0) 0.16 |
| Belimumab, n (%) p | 53 (8.8) | 15 (8.2) 0.83 | 1 (4.0) 0.41 | 0 (0) 0.17 |
| Ig IV, n (%) p | 28 (4.9) | 8 (4.6) 0.90 | 1 (4.0) 0.85 | 1 (5.0) 0.98 |

IV. Discussion

La neutropénie est fréquente dans la pathologie lupique mais ses caractéristiques, les mécanismes à son origine et sa significativité restent incertains.

Par le biais de la cohorte LBBR, nous avons donc cherché à étudier la prévalence de la neutropénie et son association à un ensemble de variables générales, cliniques, biologiques et thérapeutiques.

1. Prévalence de la neutropénie

La prévalence de la neutropénie dans notre cohorte était de 21,1 % (208 patients sur 987, 11 données manquantes). Pour mémoire, le seuil de PNN utilisé pour définir la neutropénie dans notre étude était de $1800 /\text{mm}^3$. Peu d'étude se sont attachées dans la littérature à décrire la prévalence de la neutropénie chez les patients lupiques (*Tableau 6*).

Beyan et al., dont l'étude portait sur 115 patients lupiques avaient retrouvé une prévalence de la neutropénie comparable à celle identifiée dans notre étude à savoir 20 % de patients neutropéniques, et ce en utilisant le même seuil de PNN pour définir la neutropénie (93).

Dans les études ayant utilisé des seuils de PNN plus élevés, la prévalence des neutropénies était significativement plus élevée (47 % de patients neutropéniques dans l'étude de *Nossent et al.* portant sur 126 patients lupiques et utilisant un seuil de PNN pour définir la neutropénie à $2000 /\text{mm}^3$; 40,3 % dans l'étude de *Dias et al.* portant sur 124 patients lupiques et utilisant un seuil de PNN pour définir la neutropénie à $2500 /\text{mm}^3$) (94,95).

L'étude de *Miranda-Hernandez et al.*, dont l'objectif était d'estimer l'impact des manifestations hématologiques sur la mortalité des patients hospitalisés retrouvait une prévalence de la neutropénie de 25,2% (seuil de PNN utilisé pour définir la neutropénie à $1000/\text{mm}^3$) parmi les 103 patients lupiques étudiés. Cependant, cette étude incluait

uniquement des patients lupiques hospitalisés et ayant des manifestations hématologiques (96).

| Prévalence de la neutropénie (en %) | Nombre de patients étudiés | Seuil de PNN utilisé pour définir la neutropénie (en nombre de cellules / mm ³) | Type d'étude | Pays | Référence de l'article |
|-------------------------------------|----------------------------|---|----------------------------|----------|-------------------------------------|
| 47 | 126 | 2000 | Multicentrique Prospective | Pays-Bas | Nossent, QJM, 1991 (94) |
| 20 | 115 | 1800 | Monocentrique Prospective | Turquie | Beyan, Hematology, 2007 (93) |
| 40.3 | 124 | 2500 | Monocentrique Prospective | Portugal | Dias, Ann NY Acad Sci, 2009 (95) |
| 25.2 | 103 | 1000 | Monocentrique Prospective | Mexique | Miranda-Hernandez, Lupus, 2016 (96) |

Tableau 6 : Prévalence de la neutropénie dans le LED, revue de la littérature.
PNN = polynucléaires neutrophiles, LED = lupus érythémateux disséminé

2. Mise en évidence d'un sous type de LED à présentation hématologique

Nous avons identifié une association statistiquement significative entre neutropénie et lymphopénie d'une part et neutropénie et thrombopénie d'autre part, en analyse uni- et multivariée, sur l'ensemble de la cohorte. Cette association persistait de manière statistiquement significative lors de l'étude des sous-groupes de patients ayant une neutropénie chronique ou une neutropénie plus marquée (moins de 1000 PNN par mm³).

La neutropénie n'était pas associée de manière significative à la présence d'un test de Coombs positif en analyse multivariée sur l'ensemble de la cohorte alors qu'elle l'était en analyse univariée. Une association était cependant retrouvée de manière significative lors de l'analyse multivariée portant sur les patients ayant une neutropénie chronique.

Ainsi a été mis en évidence un sous-type de patients lupiques présentant une forme hématologique de la pathologie. Cette observation suggère un mécanisme physiopathologique commun à ces atteintes.

La pathogénie de la thrombopénie dans le LED est hétérogène mais le mécanisme le plus commun est l'augmentation de la clairance des plaquettes médiée par les anticorps anti-plaquettes, dirigés le plus souvent contre la protéine GpIIb/IIIa. D'autres mécanismes, plus rares, peuvent être rencontrés tels que le purpura thrombotique thrombocytopénique, la CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée), le syndrome d'activation macrophagique, le syndrome des anti-phospholipides et les atteintes centrales de la thrombopoïèse (97).

La pathogénie à l'origine de la lymphopénie est quant à elle plus complexe, associant lymphocytotoxicité, excès d'apoptose, sensibilité accrue à la lyse par le complément, baisse de la lymphopoïèse et phénomènes de séquestration lymphocytaire (98).

Bien que les anticorps anti-PNN soient difficilement détectables et donc rarement positifs, l'association à d'autres cytopénies souvent de mécanisme auto-immun oriente vers une hypothèse auto-immune pour la neutropénie.

3. Association neutropénie et anticorps anti-SSA

Une association statistiquement significative a pu être mise en évidence entre neutropénie et anticorps anti-SSA. L'association neutropénie et anticorps anti-SSA était également retrouvée en cas neutropénie chronique.

Cette association avait déjà pu être observée par *Kuriien et al.* qui expliquaient ce lien par une réactivité croisée des anticorps anti-SSA vis-à-vis d'une protéine de surface des PNN, favorisant ainsi l'activation de la cascade du complément et la destruction cellulaire (89) (*Introduction, paragraphe 4.2.2.*).

Dans le syndrome de Goujerot-Sjögren, la neutropénie est également associée à une prévalence plus élevée des anticorps anti-SSA/SSB (90). Par ailleurs, dans les lupus néonataux par transfert passif d'auto-anticorps maternels (anticorps anti-SSA +/- anti-SSB), une incidence élevée (23 %) de neutropénie est observée (99).

Ces observations suggèrent un lien de causalité entre anticorps anti-SSA et neutropénie.

4. Absence d'association entre neutropénie et traitement

Aucune association statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre les traitements susceptibles de provoquer une neutropénie selon les données de la littérature (Mycophénolate Mofétil, Méthotrexate, Cyclophosphamide, Rituximab et Azathioprine) et la neutropénie. L'analyse de sous-groupe des patients ayant une neutropénie chronique ou inférieur à $1000/\text{mm}^3$ n'a également pas retrouvé ce type d'association. L'origine médicamenteuse de la neutropénie dans le LED ne semble donc pas être prépondérante dans notre étude.

5. Association neutropénie et baisse du complément

Une association entre neutropénie et baisse du complément a pu être mise en évidence. Sur l'ensemble de la cohorte, la neutropénie était associée à une baisse du complément et de ses fractions C3 et C4 en analyse univariée mais cette association ne restait pas statistiquement significative en analyse multivariée. Dans l'analyse des sous-groupes, la baisse du C4 était également associée à la neutropénie en analyse univariée mais ne restait pas significative en analyse multivariée. Dans le sous-groupe des patients présentant une neutropénie chronique, la présence d'un C3 bas était associée de manière significative à la neutropénie en analyse uni et multivariée.

La baisse du complément dans le LED est fréquente et peut être expliquée par 2 types de mécanismes principaux.

D'une part, il existe des déficits héréditaires en protéines de la voie classique du complément, associés au LES (déficit en C1q, C1r, C1s, C4 et C2). Les déficits en C3 sont par contre très rares et ne provoquent que rarement des maladies apparentées au LED. Le phénotype clinique est plus typiquement caractérisé par des infections pyogéniques récidivantes, des glomérulopathies membrano-prolifératives et des rashes cutanés. L'une des hypothèses évoquées pour expliquer le rôle du système du complément dans la pathogénie du LED serait que le système du complément échouerait à éliminer les complexes immuns et les débris cellulaires apoptotiques, favorisant ainsi l'exposition de débris cellulaires cytoplasmiques et nucléaires aux cellules immunitaires auto-réactives (100,101).

D'autre part, il existe une activation de la voie classique du complément par les complexes immuns circulants surtout lorsque la pathologie lupique est active. Les données histologiques indiquent que le système du complément contribue aux dommages tissulaires observés chez les patients lupiques. Ainsi, des dépôts de C3, C4 et fragments du complément peuvent être observés sur les biopsies de tissus inflammatoires de patients lupiques (102,103).

Dans notre étude, le lien entre neutropénie et baisse du complément pourrait avoir diverses explications. La neutropénie et la baisse du complément pourraient refléter l'activité de la pathologie lupique, bien que le lien entre neutropénie et activité de la maladie lupique n'ait été prouvé dans aucune étude. Elles pourraient également refléter la lyse des PNN par un mécanisme médié par les auto-anticorps et dépendant du complément.

Plusieurs études ont par ailleurs retrouvé un lien entre la baisse du complément et l'activité hématologique de la pathologie (sans que la neutropénie n'ait été spécifiquement étudiée) (104,105).

6. Absence d'association entre neutropénie et infection

Dans notre étude, la susceptibilité aux infections n'était pas associée à la neutropénie. Ce constat n'était pas modifié dans l'analyse des deux sous-groupes, à savoir les patients ayant une neutropénie chronique ou modérée à sévère ($< 1000/\text{mm}^3$).

De manière générale, l'action des neutrophiles étant l'une des plus précoces dans la réponse aux agents infectieux, la neutropénie se manifeste cliniquement principalement par des infections. Le risque infectieux est essentiellement présent lorsque les PNN sont inférieurs à $1000/\text{mm}^3$, devient important s'ils sont inférieurs à $500/\text{mm}^3$ et majeur s'ils sont inférieurs à $200/\text{mm}^3$. Il est cependant variable en fonction de l'étiologie de la neutropénie et classiquement plus sévère en cas de neutropénie centrale que périphérique. Les sites infectieux les plus fréquemment atteints sont la peau et les muqueuses, la sphère ORL et le poumon et les infections sont en général plutôt bactériennes ou fongiques (106).

Dans le LED, l'association entre neutropénie et infections a été étudiée dans plusieurs études avec des résultats discordants.

Dans la cohorte prospective de 124 patients de *Dias et al.*, la neutropénie (définie par un taux de PNN inférieur à $2500/\text{mm}^3$) était associée de manière significative à la survenue d'infections (95).

L'étude de *Lee et al.*, qui a inclus de manière rétrospective 160 patients lupiques retrouvait une association statistiquement significative entre la neutropénie « ajustée » (correspondant à la moyenne de l'aire sous la courbe entre 2 différentes mesures de neutrophiles rapportée au nombre de jours entre les mesures) et la survenue d'infections sévères (c'est-à-dire nécessitant une hospitalisation). Cependant, les infections n'étaient pas associées de manière

statistiquement significatives à la neutropénie initiale (neutropénie au diagnostic) et à la neutropénie finale (neutropénie ayant précédé l'hospitalisation pour infection) (107).

La cohorte prospective de *Castillo-Martinez et al.*, qui incluait 85 patients dont 7 ayant une neutropénie avec PNN inférieure à $1500/\text{mm}^3$ ne retrouvait quant à elle pas d'infections plus fréquentes ou plus sévères chez les patients neutropéniques (sous réserve du faible nombre de patients neutropéniques inclus) (108).

Dans la cohorte prospective de 100 patients de *Lertchaisataporn et al.*, il n'y avait également pas d'association statistiquement significative entre le risque d'infections sévères (c'est-à-dire ayant nécessité un traitement intraveineux ou infection à germes opportunistes) et la neutropénie (définie par un taux de PNN inférieur à $2500/\text{mm}^3$) (109).

Enfin, l'étude cas-témoin de *Merayo-Chalico et al.* ne retrouvait également pas de lien statistiquement significatif entre infections et neutropénies (110).

Notre étude semble donc confirmer l'absence de sur-risque infectieux en cas de neutropénie dans le LED, avec cependant des limitations dans l'interprétation de ce résultat, d'une part vu le faible nombre de patients présentant une neutropénie chronique ou $< 1000/\text{mm}^3$ et d'autre part en considérant la définition de la susceptibilité aux infections utilisée (à savoir plus de 3 infections des tractus respiratoires et digestifs par an) n'incluant ni les infections cutanées ou ORL, ni de précisions prenant en compte la sévérité des infections ou leur survenue de manière concomitante à la neutropénie.

| Association entre neutropénie et infection | Seuil de PNN utilisé pour définir la neutropénie (en nombre de cellules /mm ³) | Nombre de patients inclus | Type d'infections étudiées | Caractéristique de l'étude | Pays | Référence |
|---|--|---------------------------|---|---|--------------|--|
| oui | 2500 | 124 | toutes | Cohorte prospective (1 an) monocentrique | Portugal | Dias, 2009, Ann N Y Acad Sci (95) |
| Oui (uniquement sur la neutropénie ajustée) | 2500 | 160 | Infections sévères (hospitalisation) et précoce (dans la 1 ^{re} année après le diagnostic) | Rétrospective Monocentrique | Corée du Sud | Lee, 2013, Mod Rheumatol (107) |
| Non | 1500 | 101 | toutes | Cohorte prospective (3 ans) Monocentrique | Mexique | Castillo-Martinez, 2011, Lupus (108) |
| Non | 2500 | 90 | Infections sévères (traitement IV ou infections opportunistes) | Cohorte prospective (au moins 1 an) Monocentrique | Thaïlande | Lertchaisataporn, 2013, J Clin Rheumatol (109) |
| Non | 1500 | 167 | Infections sévères (traitement IV et une hospitalisation) | Etude cas-contrôle rétrospective | Mexique | Merayo-Chalico, 2013, QJM (110) |

Tableau 7 : Association entre neutropénie et infections. Revue de la littérature.
IV = intraveineux

7. Absence d'association entre neutropénie et origine ethnique

Aucun lien entre neutropénie et origine ethnique n'a pu être mis en évidence sur l'ensemble de la cohorte, probablement du fait de la faible prévalence de patients à peau noire dans la population étudiée (23 patients). Cette association était cependant retrouvée en analyse univariée sur les analyses des sous-groupes de patients ayant une neutropénie chronique ou plus sévère.

8. Limites de l'étude

Plusieurs paramètres limitent l'interprétation des résultats de cette étude.

Ce registre prospectif incluait des données biologiques et cliniques recueillies au moment de l'inclusion (score SELENA-SLEDAI) et des données rétrospectives concernant l'historique de la pathologie (score ACR, comorbidités, traitements). La neutropénie était recueillie de manière rétrospective et les patients étaient considérés comme neutropéniques s'ils avaient présenté durant l'évolution de leur pathologie au moins un épisode de neutropénie avec PNN $< 1000/\text{mm}^3$.

Ainsi, ce paramètre ne pouvait pas être comparé, par exemple, au score SLEDAI recueilli au moment de l'inclusion et nous ne pouvions pas conclure quant à une possible association entre neutropénie et activité de la maladie. Une seule étude dans la littérature s'était attachée à étudier l'association neutropénie et activité de la maladie et n'avait pas retrouvé de corrélation entre neutropénie et SLEDAI chez 115 patients lupiques (93).

De même, les résultats de l'association entre thérapeutiques ou susceptibilités aux infections et neutropénies doivent être considérés avec précaution puisque le design de la base LBBR ne permettait pas de savoir si la neutropénie était concomitante à l'utilisation de l'un des traitements étudiés ou à la survenue d'une infection.

Par ailleurs, la définition de la neutropénie utilisée dans la base de donnée était relativement large puisque le seuil utilisé était de $1800 \text{ PNN} / \text{mm}^3$ et que la survenue d'un épisode unique de neutropénie était suffisant. Cette définition peu stringente rend l'interprétation des résultats sur l'ensemble de la cohorte plus discutable, raison pour laquelle nous avons mené une étude en sous-groupe portant sur des patients ayant une neutropénie prolongée et/ou plus sévère. Cette analyse en sous-groupe (sur 65 patients neutropéniques) nous a donc permis de mettre en évidence que peu de patients (25 patients) avait une neutropénie persistante (plus de 6 mois) ou $< 1000/\text{mm}^3$ (respectivement 25 et 20 patients). Dans la littérature, peu de patients

lupiques présentent également une neutropénie sévère (4 % de neutropénies $<1000/\text{mm}^3$ dans l'étude de *Nossent et al.* (94), 0,8 % de neutropénies $<1000/\text{mm}^3$ dans l'étude de *Dias et al.* (95)). Aucune donnée sur la prévalence des neutropénies prolongée dans le LED n'est disponible.

V. Conclusion

La physiopathologie du LED est complexe et implique divers acteurs du système immunitaire. Le rôle des cellules du système immunitaire adaptatif (LB et LT) est bien étudié mais il persiste des zones d'ombre quant au rôle des acteurs du système immunitaire inné. Les PNN semblent participer à l'initiation et l'évolution de la maladie lupique, notamment par le biais d'un défaut de clairance des corps apoptiques et par un excès de NETose et d'apoptose. Ces anomalies pourraient favoriser la présentation d'auto-antigènes habituellement intracellulaires et participer à la rupture de tolérance.

Paradoxalement, l'une des anomalies impliquant les PNN la plus fréquemment rencontrée dans le LED est la neutropénie. Au quotidien, la prise en charge des neutropénies dans le LED est complexe pour le clinicien. En effet, cette anomalie peut aussi bien être liée à l'activité de la maladie, qu'à une infection, une toxicité médicamenteuse ou une pathologie hématologique associée. Le diagnostic différentiel entre ces différentes étiologies peut être difficile étant donné l'absence de marqueur clinique associé. De plus, les conséquences cliniques de la neutropénie en termes de risque infectieux sont également mal définies.

Ainsi, nous avons cherché, à travers la large cohorte franco-germanique LBBR de 998 patients lupiques, à préciser la prévalence de la neutropénie dans le LED et son association à d'autres variables générales, cliniques, biologiques et thérapeutiques. Dans un second temps, nous avons cherché à déterminer l'influence de la profondeur de la neutropénie et de sa chronicité.

Nous avons ainsi observé une prévalence de la neutropénie de 21,1 % dans notre cohorte, proche de celle observée dans la littérature.

La neutropénie étant fortement associée à la lymphopénie et la thrombopénie, nous avons pu mettre en évidence un sous-type de patients lupiques présentant une forme hématologique de la pathologie et souligner un probable mécanisme physiopathologique commun aux cytopénies.

Par ailleurs, les anticorps anti-SSA étaient plus fréquemment positifs en cas de neutropénie chronique, corroborant l'hypothèse d'une réactivité croisée des anticorps anti-SSA vis-à-vis d'une protéine de surface des PNN, favorisant ainsi l'activation de la cascade du complément et la destruction cellulaire.

Une association entre neutropénie et baisse du complément a également pu être mise en évidence renforçant l'hypothèse d'un mécanisme de destruction des PNN médié par des auto-anticorps et dépendant du complément.

Bien que les données de la littérature soient controversées sur le sujet, notre étude n'a pas retrouvé d'association entre neutropénie et susceptibilité aux infections, quelque soit la durée et la profondeur de la neutropénie. Les conséquences thérapeutiques de cette observation seraient l'absence d'intensification thérapeutique immunosuppressive devant une neutropénie dans le LED, les traitements immunosuppresseurs exposant eux-mêmes à un sur-risque infectieux.

Enfin, dans notre étude, le rôle des traitements utilisés dans le LED ne semblait pas prépondérant dans la genèse de la neutropénie.

Notre étude présente des limites d'interprétation, notamment de part son caractère rétrospectif et du fait de l'absence de lien temporel direct entre la neutropénie et certaines variables étudiées (thérapeutiques, score d'activité...).

Une étude prospective avec analyse concomitante de données biologiques, cliniques, thérapeutiques et de prélèvements médullaires pourraient conforter nos observations.

Il semble également important de pouvoir confirmer l'absence de lien entre neutropénie et infections dans le LED compte tenu des conséquences cliniques et thérapeutiques. Une étude à large échelle portant plus spécifiquement sur les infections rencontrées chez les patients lupiques, avec précisions sur le site de l'infection, le type d'infection (virale, bactérienne, fongique, parasitaire), leur durée, leur gravité permettrait de préciser les facteurs de risque associés à leur survenue.

VU

Strasbourg, le 6.07.2018

Le Président du Jury de Thèse

Professeur M. Verfaillie



VU et approuvé

Strasbourg, le 13 JUIL. 2018

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



Annexe 1.

Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

LBBR (Lupus BioBanque du Rhin supérieur)**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE EN VUE DE LA CONSERVATION
POUR LA RECHERCHE D'ECHANTILLONS BIOLOGIQUES HUMAINS ET DE SES
DONNEES ASSOCIEES**

Je soussigné (e),, né (e) leaccepte de participer au projet LBBR.

Le docteur....., médecin, m'a remis une lettre d'information dont j'ai pu prendre connaissance, concernant ce projet. J'ai pu en discuter avec lui et lui poser toutes les questions souhaitées.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Est IV le 08/02/2011

Avant de participer à cette recherche, qui s'effectue dans le cadre d'une cohorte internationale (France, Allemagne), j'ai bénéficié d'un examen médical dont les résultats m'ont été communiqués.

J'accepte de participer au projet LBBR et que mes données cliniques, y compris mon origine géographique, et biologiques me concernant recueillies à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche :

 Oui Non

J'accepte que les échantillons sanguins soient conservés et constituent une collection d'échantillons biologiques humains :

 Oui Non

J'accepte que l'on puisse faire des analyses génétiques sur mes échantillons sanguins, dans le cadre de projets de recherche sur le Lupus Erythémateux Systémique :

 Oui Non

- conformément à la loi (art. 16-1 et 16-6 du Code Civil), le prélèvement et les données cliniques ne pourront être cédés à titre commercial, ni donner lieu à une rémunération. Ils pourront être utilisés pour des recherches effectuées en partenariat avec un ou plusieurs organismes publics ou privés.
- le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « informatique et liberté » et par le Code de Santé Publique (2^{ème} alinéa de l'article L-1111-7) s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude, ou directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix-

Je peux à tout moment demander toute information complémentaire au Dr.....

Mon consentement ne décharge en rien le responsable scientifique principal et le promoteur de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

| | |
|----------------------------|--|
| Zone réservée au médecin : | Zone réservée à la personne donnant son consentement : |
| Nom : | Nom : |
| Prénom : | Prénom : |
| Date : | Date : |
| Signature : | Signature : |

Annexe 2.

| Critères de classification du lupus érythémateux systémique selon le SLICC (adapté de Petri et al. Arthritis Rheum 2012) | |
|--|--|
| CRITÈRES CLINIQUES | |
| 1. | <p>Lupus cutané aigu (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↻ Érythème malaire (ne compte pas si lupus discoïde) ↻ Lupus bulleux ↻ Nécrolyse toxique épidermique lupique ↻ Éruption maculo-papuleuse lupique ↻ Éruption lupique photosensible en l'absence de dermatomyosite <p>OU Lupus cutané subaigu (lésions psoriasiformes ou polycycliques non indurées résolutives sans cicatrices, ou parfois avec une dépigmentation post-inflammatoire ou des télangiectasies)</p> |
| 2. | <p>Lupus cutané chronique (incluant au moins l'un des critères suivants) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↻ Lupus discoïde classique <ul style="list-style-type: none"> - localisé (au-dessus du cou) - généralisé (au-dessus et en dessous du cou) ↻ Lupus hypertrophique ou verruqueux ↻ Panniculite lupique ou lupus cutané profundus ↻ Lupus chronique muqueux ↻ Lupus tumidus ↻ Lupus engelure ↻ Forme frontière lupus discoïde / lichen plan |
| 3. | <p>Ulcères buccaux</p> <ul style="list-style-type: none"> ↻ Palatins <ul style="list-style-type: none"> - bouche - langue <p>OU Ulcérations nasales en l'absence d'autre cause telle que vascularite, maladie de Behcet, infection (herpès virus), maladie inflammatoire chronique intestinale, arthrite réactionnelle et acides</p> |
| 4. | <p>Alopécie non cicatricielle (éclaircissement diffus de la chevelure ou fragilité capillaire avec mise en évidence de cheveux cassés) en l'absence d'autres causes comme une pelade, des médicaments, une carence martiale et une alopécie androgénique</p> |
| 5. | <p>Synovite de plus de deux articulations, caractérisée par un gonflement ou un épanchement</p> <p>OU Arthralgies de plus de 2 articulations avec dérouillage matinal de plus de 30 minutes</p> |

| | |
|-----|--|
| 6. | <p>Sérites</p> <ul style="list-style-type: none"> ↻ Pleurésie typique > 24 h OU Épanchement pleural OU Frottement pleural ↻ Douleur péricardique typique (aggravée par le décubitus et améliorée en antéflexion) > 24 h OU Épanchement péricardique OU Frottement péricardique OU Signes électriques de péricardite en l'absence d'autre cause telle qu'une infection, une insuffisance rénale ou un syndrome de Dressler |
| 7. | <p>Atteinte rénale</p> <ul style="list-style-type: none"> ↻ Rapport protéinurie / créatinine urinaire (ou protéinurie des 24 h) représentant une protéinurie > 500 mg/24 h (la bandelette urinaire est supprimée) OU Cylindres hématiques |
| 8. | <p>Atteinte neurologique</p> <ul style="list-style-type: none"> ↻ Convulsions ↻ Psychose ↻ Mononévrite multiple en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive ↻ Myélite ↻ Neuropathie périphérique ou atteinte des paires crâniennes en l'absence d'autre cause connue comme une vascularite primitive, infection et diabète ↻ Syndrome confusionnel aigu en l'absence d'autres causes (toxique, métabolique, urémique, médicamenteuse...) |
| 9. | Anémie hémolytique |
| 10. | <p>Leucopénie (< 4 000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause connue (syndrome de Felty, médicaments, hypertension portale...)</p> <p>OU Lymphopénie (< 1 000/mm³, un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (corticothérapie, médicaments, infections...)</p> |
| 11. | Thrombopénie (< 100 000/mm ³ un épisode suffit) en l'absence d'autre cause (médicaments, hypertension portale, PTT...) |

| CRITÈRES IMMUNOLOGIQUES | |
|-------------------------|---|
| 1. | Titre d'anticorps antinucléaires supérieurs à la norme du laboratoire |
| 2. | Anticorps anti-ADN natif supérieurs à la norme du laboratoire (> 2 fois la dilution de référence si test ELISA) |
| 3. | Présence d'un anticorps dirigé contre l'antigène Sm |
| 4. | Anticorps antiphospholipides positifs déterminés par : <ul style="list-style-type: none"> ⇨ Présence d'un anticoagulant circulant ⇨ Sérologie syphilitique faussement positive (VDRL positif, TPHA négatif) ⇨ Anticorps anticardiolipine (IgA, IgG, or IgM) à un titre moyen ou fort ⇨ Anticorps anti- β2-glycoprotéine1 (IgA, IgG, or IgM) |
| 5. | Diminution du complément <ul style="list-style-type: none"> ⇨ C3 bas ⇨ C4 bas ⇨ CH50 bas |
| 6. | Test de Coombs direct positif (en l'absence d'anémie hémolytique) |

Le patient est considéré comme atteint de lupus érythémateux disséminé s'il rassemble 4 critères ou plus (dont au moins 1 critère clinique et 1 critère biologique) ou s'il présente une glomérulonéphrite lupique prouvée par la biopsie avec des anticorps anti-nucléaires et/ou des anticorps anti-DNA natifs positifs. (Sensibilité 94 %, spécificité 92 %)

Renal disease

(proteinuria >0,5g/24h
or active sediment +
proteinuria or >0,5 proteinuria
/ g creatinin)

 Yes No

Pyuria
 Hematuria
 Proteinuria
 Urinary casts

ND
 ND
 ND
 ND

Neurological disease

(Seizure or psychosis)

 Yes No

Seizure
 Psychosis

During the past history
Until Today

Present when sampling
(within 28 d, for Sledai scoring)

Hematological disease (*Lupus induced*)

Coombs test + Yes No ND

Neutropenia
($<1800/mm^3$) Yes No

Leukopenia ND

Lymphopenia
($<1500/mm^3$) Yes No

Thrombocytopenia
($<100\ 000/mm^3$) Yes No

Thrombocytopenia ND

A.A.N
($<1/160e$) Yes No

Lupus anticoagulant Yes once No
 Yes twice

False positive syphilis test Yes once No ND
 Yes twice

Anticardiolipid

IgG Yes once No ND
 Yes twice

IgM Yes once No ND
 Yes twice

IgA Yes once No ND
 Yes twice

Anti $\beta 2$ GPI Yes once No ND
 Yes twice

Anti DNA Yes No ND

Yes No ND

Anti Sm Yes No ND

Other biological parameters

Present during the past history

Present when sampling
(within 28 d, for Sledai scoring)

Anti nucleosome Yes No ND

Anti SSA Yes No ND

Low complement

Yes No ND

Low CH50 Yes No ND

Low C3 Yes No ND

Low C4 Yes No ND

High C3d Yes No ND

Other Yes No ND

General and historical parameters

| | | |
|---|--|--|
| Age of disease onset (as judged by the physician) | <input type="checkbox"/> Before 10 years | <input type="checkbox"/> From 10 to 19 |
| | <input type="checkbox"/> From 20 to 29 | <input type="checkbox"/> From 30 to 39 |
| | <input type="checkbox"/> From 40 to 49 | <input type="checkbox"/> From 50 to 59 |
| | <input type="checkbox"/> From 60 to 69 | <input type="checkbox"/> From 70 years |

| | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Ethnic group | Paternal origin | Maternal origin |
| | <input type="checkbox"/> Europe | <input type="checkbox"/> Europe |
| | <input type="checkbox"/> North Africa | <input type="checkbox"/> North Africa |
| | <input type="checkbox"/> Africa | <input type="checkbox"/> Africa |
| | <input type="checkbox"/> Turkey | <input type="checkbox"/> Turkey |
| | <input type="checkbox"/> Asia | <input type="checkbox"/> Asia |
| | <input type="checkbox"/> Antilles | <input type="checkbox"/> Antilles |
| <input type="checkbox"/> Unknown | <input type="checkbox"/> Unknown | |

Previous pregnancies

Before lupus diagnosis

0 1 2 3 4 > 4 NK

After lupus diagnosis

0 1 2 3 4 > 4 NK

Previous foetal losses (after 10 weeks)

Before lupus diagnosis

0 1 2 3 4 > 4 NK

After lupus diagnosis

0 1 2 3 4 > 4 NK

Pregnancy complications

Intra uterine growth retardation

Yes No

Preeclampsia or eclampsia or HELLP

Yes No

Late foetal death

Yes No

Baby AV bloc

Yes No

Prematurity

Yes No

(Less than 35 weeks of amenorrhea)

Neonatal lupus

Yes No

Thrombosis

Spontaneous Venous
(Before lupus diagnosis)

Yes No

Spontaneous Venous
(After lupus diagnosis)

Yes No

Arterial
(Before lupus diagnosis)

Yes No

Arterial
(After lupus diagnosis)

Yes No

Micro thrombosis

Yes No

Other autoimmune diseases
(Surround the response)

Yes No
 Sjogren,
 Thyroiditis,
 Vitiligo,
 Crohn disease,
 Rheumatoid arthritis,
 Inflammatory myositis,
 Autoimmune chronic hepatitis,
 Biliary cirrhosis,
 Multiples Sclerosis,
 Other *Complete if necessary*

Familial cases of lupus (first degree relatives)

0 1 2 3 More ND

Other autoimmune diseases (First degree relatives)
(Surround the response)

Yes No
 (Sjogren,
 Thyroiditis,
 Vitiligo,
 Crohn disease,
 Rheumatoid arthritis,
 Inflammatory myositis,
 Autoimmune chronic hepatitis,
 Biliary cirrhosis,
 Multiples Sclerosis,
 Other *Complete if necessary*

1st ND Yes WHO or ISN/RPS*WHO*

- Class1 - Normal Glomeruli
- Class2 - Purely mesangial disease – a) Mild hypercellularity
 b) Moderate hypercellularity
- Class3 - Focal segmental GN < 50%
- Class4 - Diffuse proliferative –
 a) Without segmental lesions
 b) With active necrotizing lesions
 c) With active and sclerosing lesions
 d) With sclerosing lesions
- Class5 - Membranous GN

ISN/RPS

- Class1 - Minimal mesangial LN
- Class2 - Mesangial proliferativ LN
- Class3 - Focal lupus nephritis
- Class4 -
 a) 4-S Diffuse segmental LN
 b) 4-G diffuse global LN
- Class5 - Membranous LN
- Class6 - Advanced sclerosis LN

2nd ND Yes WHO or ISN/RPS*WHO*

- Class1 - Normal Glomeruli
- Class2 - Purely mesangial disease – a) Mild hypercellularity
 b) Moderate hypercellularity
- Class3 - Focal segmental GN < 50%
- Class4 - Diffuse proliferative –
 a) Without segmental lesions
 b) With active necrotizing lesions
 c) With active and sclerosing lesions
 d) With sclerosing lesions
- Class5 - Membranous GN

ISN/RPS

- Class1 - Minimal mesangial LN
- Class2 - Mesangial proliferativ LN
- Class3 - Focal lupus nephritis
- Class4 -
 a) 4-S Diffuse segmental LN
 b) 4-G diffuse global LN
- Class5 - Membranous LN
- Class6 - Advanced sclerosis LN

3rd ND Yes WHO or ISN/RPS*WHO*

- Class1 - Normal Glomeruli
- Class2 - Purely mesangial disease – a) Mild hypercellularity
 b) Moderate hypercellularity
- Class3 - Focal segmental GN < 50%
- Class4 - Diffuse proliferative –
 a) Without segmental lesions
 b) With active necrotizing lesions
 c) With active and sclerosing lesions
 d) With sclerosing lesions
- Class5 - Membranous GN

ISN/RPS

- Class1 - Minimal mesangial LN
- Class2 - Mesangial proliferativ LN
- Class3 - Focal lupus nephritis
- Class4 -
 a) 4-S Diffuse segmental LN
 b) 4-G diffuse global LN
- Class5 - Membranous LN
- Class6 - Advanced sclerosis LN

4th ND Yes WHO or ISN/RPS*WHO*

- Class1 - Normal Glomeruli
- Class2 - Purely mesangial disease – a) Mild hypercellularity
 b) Moderate hypercellularity
- Class3 - Focal segmental GN < 50%
- Class4 - Diffuse proliferative –
 a) Without segmental lesions
 b) With active necrotizing lesions
 c) With active and sclerosing lesions
 d) With sclerosing lesions
- Class5 - Membranous GN

ISN/RPS

- Class1 - Minimal mesangial LN
- Class2 - Mesangial proliferativ LN
- Class3 - Focal lupus nephritis
- Class4 -
 a) 4-S Diffuse segmental LN
 b) 4-G diffuse global LN
- Class5 - Membranous LN
- Class6 - Advanced sclerosis LN

When sampling

Before Sampling

(Surround the number of years)

| | | | |
|---|---|-----------------------------|---|
| Steroids | <input type="checkbox"/> <10mg/d <input type="checkbox"/> >10mg/d | <input type="checkbox"/> No | Number of years (0 year; <1 year; 1-2 year; 2-3 year; 3-5 year ; > 5 year) |
| Hydroxychloroquine | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Number of years (0 year; <1 year; 1-2 year; 2-3 year; 3-5 year ; > 5 year) |
| Aziathioprine | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Number of years (0 year; <1 year; 1-2 year; 2-3 year; 3-5 year ; > 5 year) |
| Methotrexate | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Number of years (0 year; <1 year; 1-2 year; 2-3 year; 3-5 year ; > 5 year) |
| Cyclophosphamide <i>(in the last 6 monthths)</i> | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Number of years (0 year; <1 year; 1-2 year; 2-3 year; 3-5 year ; > 5 year) |
| Mycophenolate | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Number of years (0 year; <1 year; 1-2 year; 2-3 year; 3-5 year ; > 5 year) |
| Rituximab <i>(within last 6 months)</i> | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Number of years (0 year; <1 year; 1-2 year; 2-3 year; 3-5 year ; > 5 year) |
| Belimumab | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Number of years (0 year; <1 year; 1-2 year; 2-3 year; 3-5 year ; > 5 year) |
| IV Ig <i>(within last 2 months)</i> | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> No | Number of years (0 year; <1 year; 1-2 year; 2-3 year; 3-5 year ; > 5 year) |
| Others | <input type="checkbox"/> Yes Precise: statin, oestrogens, aspirin... | <input type="checkbox"/> No | |

*Comorbidities***Susceptibility to infections***(more than 3 respiratory tract or gastrointestinal tract/year)* Yes No**Malignancies** Yes NoLymphoid,
Genital;
Blader.

Other

*Complete if necessary***Arterial hypertension***(Surround the number of years)* Yes No*Duration*<1 year;
1-2 year;
2-3 year;
3-5 year;
5-10 year;
10-20 year;
> 20 year**Cardiovascular disease***(ischemic heart disease, stroke, arterial revascularization)* Yes No**Hyperlipidemic status or treatment with statins** Yes No**Diabetes****Type I** Yes No**Type II** Yes No*Life style***Tobacco***(Surround the response)* Active Non active smoker for No<1;
1-5 ;
6-10;
11-15;
16-20;
21-30;
>31 packs-year<5;
5-10;
10-15;
15-20;
20-25;
25-30 years<1;
1-5 ;
6-10;
11-15;
16-20;
21-30;
>31 packs-year**Sports** < 3 hours / week > 3 hours/week No**Alcohol drinking** 1 drink/day 2 drinks/day More No

*Selena Sledai score when sampling for Biobank***Present when sampling (within 28 day)**

- Organic brain syndrome** Yes No
- Visual disturbance** Yes No
- Cranial nerve disorder** Yes No
- Lupus headache** Yes No
- New onset of cerebro vascular accident** Yes No
- Vasculitis** Yes No
- Myositis** Yes No
- Alopecia** Yes No
- Fever (>38°C)** Yes No

Fatigue score (Surround the score)

FSCM Cognitive Yes No

Less than 22 ;22 to 27 ;28 to 33;
34 and more

FSCM Motor Yes No

Less than 22 ; 22 to 26 ;27 to 31;
32 and more

Global scoring Yes No

Less than 42 ;42 to 53 ;54 to 63;
63 and more

HADS (Surround the score)

Anxiety score Yes No

Less than 8;8 to 10;11 and more

Depression score Yes No

Less than 8;8 to 10;11 and more

| Physician | |
|-----------|------------|
| Last Name | First Name |
| Date | Signature |

| <u>ACR lupus criteria definition</u> | | <u>Sledai definition</u> |
|---|---|--|
| Malar rash | Fixed erythema, flat or raised, over the malar eminences | New onset or recurrence of inflammatory type rash |
| Discoid lupus | Erythematous circular raised patches with adherent keratotic scaling and follicular plugging atrophic scarring may occur. | |
| Photosensitivity | Exposure to ultraviolet light causes rash | |
| Oral ulcers | Includes oral and nasopharyngeal ulcers, observed by physician. | New onset or recurrence of oral or nasal ulcerations |
| Arthritis | Non erosive arthritis of two or more peripheral joints, with tenderness, swelling, or effusion. | More than 2 joints with pain and signs of inflammation (i.e. tenderness, swelling, or effusion) |
| Serositis | Pleuritis or pericarditis documented by ECG, or rub or evidence of effusion. | <u>Pericarditis</u> : Pericardial pain with at least 1 of the following: rub, effusion, or electrocardiogram confirmation <u>Pleurisy</u> : Pleuritic chest pain with pleural rub or effusion or pleural thickening. |
| Renal disease | Proteinuria > 0.5 g/d or 3+, or cellular casts. | <u>Pyuria</u> > 5 with blood cells/high power field. Exclude infection. <u>Hematuria</u> > 5 red blood cells/high power field. Exclude stone, infection or other cause <u>Proteinuria</u> : > 0.5gm /24hours. New onset or recent increase of more than 0.5gm/24hours. |
| Neurological disease | Seizures or psychosis without other causes. | <u>Seizure</u> : Recent onset. Exclude metabolic, infectious or drug cause <u>Psychosis</u> : Altered ability to function in normal activity due to severe disturbance in the perception of reality. Include hallucinations, incoherence, marked loose associations, improvised thought content, marked illogical thinking, bizarre, disorganized, or catatonic behaviour. Excluded uremia and drug causes. |
| Leukopenia | . | Less than 3000 white blood cells/mm cube. Exclude drug causes |
| Thrombocytopenia | | Less than 100 000 platelets/mm cube. |
| Anti DNA | | >25% binding by Farr assay or above normal range for testing laboratory. |

Other biological parameters :

Low CH50 :

Decrease in CH50, C3 or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.

Low C3 :

Decrease in CH50, C3 or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.

Low C4 :

Decrease in CH50, C3 or C4 below the lower limit of normal for testing laboratory.

Life style:

Tobacco:

1 pack – year represents 1 pack of 20 cigarettes per day during 1 year.

Sledai Selena Score :

Organic brain Syndrome:

Altered mental function with impaired orientation, memory or other intelligent function, with rapid onset fluctuation clinical features. Include clouding of consciousness with reduced capacity to focus, and inability to sustain attention to environment, plus at least two of the following : perceptual disturbance, incoherent speech, insomnia or daytime drowsiness, or increased or decreased psychomotor activity. Exclude metabolic, infectious or drug causes.

Visual disturbance:

Retinal changes of SLE. Include cystoid bodies, retinal hemorrhages, serous exudate or hemorrhages, serous exudate or hemorrhages in the choroids, or optic neuritis. Exclude hypertension, infection, or drug causes.

Cranial nerve disorder:

New onset of sensory or motor neuropathy involving cranial nerves.

Lupus headache :

Severe persistent headache: may be migrainous but must be non-responsive to narcotic analgesia.

New onset of Cerebrovascular Accident :

New onset of cerebrovascular accident(s). Exclude arterosclerosis.

Vasculitis :

Ulceration, gangrene, tender finger nodules, periungual, infarction, splinter hemorrhages, or biopsy or angiogram proof of vasculitis.

Myositis :

Proximal muscle aching/ weakness, associated with elevated creatine phosphokinase/adolase or electromyogram changes or a biopsy showing myositis.

Alopecia :

New onset or recurrence of anormal, patchy or diffuse loss of hair.

Fever :

> 38°C. Exclude infection cause.

HADS :

Anxiety score: Total of the scores of the questions of the first column (left) grouping the questions 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11 and 13 of the original questionnaire.

Depression score:

Total of the scores of the questions of the second column (right), grouping the questions 2, 4, 6, 8, 10, 12 and 14 of the original questionnaire.

Annexe 4. Score d'activité SELENA-SLEDAI

| Score | Manifestations | Définition |
|-------|------------------------|--|
| 8 | Convulsion | Apparition récente. Exclusion des causes métaboliques, infectieuses ou médicamenteuses. |
| 8 | Psychose | Perturbation de l'activité normale en rapport avec une altération sévère de la perception de la réalité. Comprend : hallucinations, incohérence, appauvrissement du contenu de la pensée, raisonnement illogique, comportement bizarre, désorganisé ou catatonique. Exclusion d'une insuffisance rénale ou d'une cause médicamenteuse. |
| 8 | Atteinte cérébrale | Altération des fonctions mentales avec troubles de l'orientation, de la mémoire ou autre, d'apparition brutale et d'évolution fluctuante. Comprend : troubles de la conscience avec réduction des capacités de concentration, incapacité à rester attentif avec en plus 2 au moins des manifestations suivantes : troubles perceptifs, discours incohérent, insomnie ou somnolence diurne, augmentation ou diminution de l'activité psychomotrice. |
| 8 | Troubles visuels | Atteinte rétinienne du lupus. Comprend : nodules dysoriques, hémorragies rétiniennes, exsudats séreux ou hémorragies choroïdiennes, névrite optique. Exclusion d'une cause hypertensive, infectieuse ou médicamenteuse. |
| 8 | Nerfs crâniens | Neuropathie sensitive ou motrice d'apparition récente touchant un nerf crânien. |
| 8 | Céphalées | Céphalées sévères et persistantes, pouvant être migraineuses mais résistant aux antalgiques majeurs. |
| 8 | AVC | Accident vasculaire cérébral d'apparition récente. Artériosclérose exclue. |
| 8 | Vascularite | Ulcérations, gangrène, nodules digitaux douloureux, infarctus périunguéaux ou preuve histologique ou artériographie de vascularite. |
| 4 | Arthrites | Plus de 2 articulations douloureuses avec des signes inflammatoires locaux (douleur, tuméfaction ou épanchement articulaire). |
| 4 | Myosite | Douleur/faiblesse musculaire proximale associée à une élévation des CPK et/ou aldolases ou à des modifications électromyographiques ou à une biopsie montrant des signes de vascularite. |
| 4 | Cylindres urinaires | Cylindres de globules rouges. |
| 4 | Hématurie | > 5 g/champ en l'absence de lithiase, d'infection ou d'une autre cause. |
| 4 | Protéinurie | > 0,5 GR/24 heures. Apparition récente ou majoration récente de plus de 0,5 g/24 heures. |
| 4 | Pyurie | > 5 GB/champ en l'absence d'infection. |
| 2 | Nouveau rash | Apparition récente ou récurrence d'un rash cutané inflammatoire. |
| 2 | Alopécie | Apparition récente ou récurrence d'une alopécie en plaques ou diffuse. |
| 2 | Ulcères muqueux | Apparition récente ou récurrence d'ulcérations orales ou nasales. |
| 2 | Pleurésie | Douleur thoracique d'origine pleurale avec frottement ou épanchement ou épaississement pleural. |
| 2 | Péricardite | Douleur péricardique avec au moins l'une des manifestations suivantes : frottement, épanchement ou confirmation électrographique ou échographique. |
| 2 | Baisse du complément | Diminution du CH50, du C3 ou du C4 < la normale inférieure du laboratoire. |
| 2 | Élévation des anti-ADN | Positivité > 25 % par le test de Farr ou taux > la normale du laboratoire. |
| 1 | Fièvre | > 38 °C en l'absence de cause infectieuse. |
| 1 | Thrombopénie | < 100 000 plaquettes/mm ³ . |
| 1 | Leucopénie | < 3 000 GB/mm ³ en l'absence de cause médicamenteuse. |

Les manifestations décrites sont prises en compte si elles sont présentes le jour de la consultation ou bien dans les 10 jours précédents.

Bibliographie

1. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 5 mars 2004;303(5663):1532-5.
2. Abramson SB, Given WP, Edelson HS, Weissmann G. Neutrophil aggregation induced by sera from patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. mai 1983;26(5):630-6.
3. Hashimoto Y, Ziff M, Hurd ER. Increased endothelial cell adherence, aggregation, and superoxide generation by neutrophils incubated in systemic lupus erythematosus and Felty's syndrome sera. *Arthritis Rheum*. déc 1982;25(12):1409-18.
4. Jonsson H, Sturfelt G. A novel assay for neutrophil clustering activity of human sera: relation to disease activity and neutropenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. janv 1990;49(1):46-50.
5. Given WP, Edelson HS, Kaplan HB, Aisen P, Weissmann G, Abramson SB. Generation of C5-derived peptides and other immune reactants in the sera of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. juin 1984;27(6):631-7.
6. Sturfelt G, Jonsson H, Hellmer G, Sjöholm AG. Clustering of neutrophil leucocytes in serum: possible role of C1q-containing immune complexes. *Clin Exp Immunol*. août 1993;93(2):237-41.
7. Ren Y, Tang J, Mok MY, Chan AWK, Wu A, Lau CS. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. oct 2003;48(10):2888-97.
8. Courtney PA, Crockard AD, Williamson K, Irvine AE, Kennedy RJ, Bell AL. Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia. *Ann Rheum Dis*. mai 1999;58(5):309-14.
9. Watanabe-Fukunaga R, Brannan CI, Copeland NG, Jenkins NA, Nagata S. Lymphoproliferation disorder in mice explained by defects in Fas antigen that mediates apoptosis. *Nature*. 26 mars 1992;356(6367):314-7.
10. Fisher GH, Rosenberg FJ, Straus SE, Dale JK, Middleton LA, Lin AY, et al. Dominant interfering Fas gene mutations impair apoptosis in a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Cell*. 16 juin 1995;81(6):935-46.
11. Kojima T, Horiuchi T, Nishizaka H, Sawabe T, Higuchi M, Harashima SI, et al. Analysis of fas ligand gene mutation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. janv 2000;43(1):135-9.
12. Mysler E, Bini P, Drappa J, Ramos P, Friedman SM, Krammer PH, et al. The apoptosis-1/Fas protein in human systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. mars 1994;93(3):1029-34.

13. Gabay C, Cakir N, Moral F, Roux-Lombard P, Meyer O, Dayer JM, et al. Circulating levels of tumor necrosis factor soluble receptors in systemic lupus erythematosus are significantly higher than in other rheumatic diseases and correlate with disease activity. *J Rheumatol.* févr 1997;24(2):303-8.
14. Jones BM, Liu T, Wong RW. Reduced in vitro production of interferon-gamma, interleukin-4 and interleukin-12 and increased production of interleukin-6, interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha in systemic lupus erythematosus. Weak correlations of cytokine production with disease activity. *Autoimmunity.* oct 1999;31(2):117-24.
15. Sabry A, Sheashaa H, El-Husseini A, Mahmoud K, Eldahshan KF, George SK, et al. Proinflammatory cytokines (TNF-alpha and IL-6) in Egyptian patients with SLE: its correlation with disease activity. *Cytokine.* août 2006;35(3-4):148-53.
16. Gómez D, Correa PA, Gómez LM, Cadena J, Molina JF, Anaya J-M. Th1/Th2 cytokines in patients with systemic lupus erythematosus: is tumor necrosis factor alpha protective? *Semin Arthritis Rheum.* juin 2004;33(6):404-13.
17. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alyasi O. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Induced Systemic Lupus Erythematosus(). *Open Rheumatol J.* 2012;6:315-9.
18. Brandt L, Hedberg H. Impaired phagocytosis by peripheral blood granulocytes in systemic lupus erythematosus. *Scand J Haematol.* 1969;6(5):348-53.
19. Svensson BO. Serum factors causing impaired macrophage function in systemic lupus erythematosus. *Scand J Immunol.* 1975;4(2):145-50.
20. Vázquez-Doval J, Sánchez-Ibarrola A. Defective mononuclear phagocyte function in systemic lupus erythematosus: relationship of FcRII (CD32) with intermediate cytoskeletal filaments. *J Investig Allergol Clin Immunol.* avr 1993;3(2):86-91.
21. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* juill 1998;41(7):1241-50.
22. Bijl M, Reefman E, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CGM. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. *Ann Rheum Dis.* janv 2006;65(1):57-63.
23. Schejbel L, Skattum L, Hagelberg S, Åhlin A, Schiller B, Berg S, et al. Molecular basis of hereditary C1q deficiency--revisited: identification of several novel disease-causing mutations. *Genes Immun.* déc 2011;12(8):626-34.
24. Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. *Immunobiology.* août 1998;199(2):265-85.
25. Orbai A-M, Truedsson L, Sturfelt G, Nived O, Fang H, Alarcón GS, et al. Anti-C1q antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* janv 2015;24(1):42-9.

26. Bigler C, Schaller M, Perahud I, Osthoff M, Trendelenburg M. Autoantibodies against complement C1q specifically target C1q bound on early apoptotic cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 sept 2009;183(5):3512-21.
27. Pang Y, Yang X-W, Song Y, Yu F, Zhao M-H. Anti-C1q autoantibodies from active lupus nephritis patients could inhibit the clearance of apoptotic cells and complement classical pathway activation mediated by C1q in vitro. *Immunobiology*. déc 2014;219(12):980-9.
28. Hart SP, Dougherty GJ, Haslett C, Dransfield I. CD44 regulates phagocytosis of apoptotic neutrophil granulocytes, but not apoptotic lymphocytes, by human macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 juill 1997;159(2):919-25.
29. Cairns AP, Crockard AD, McConnell JR, Courtney PA, Bell AL. Reduced expression of CD44 on monocytes and neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with apoptotic neutrophils and disease activity. *Ann Rheum Dis*. oct 2001;60(10):950-5.
30. Hsieh S-C, Yu H-S, Lin W-W, Sun K-H, Tsai C-Y, Huang D-F, et al. Anti-SSB/La is one of the antineutrophil autoantibodies responsible for neutropenia and functional impairment of polymorphonuclear neutrophils in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol*. mars 2003;131(3):506-16.
31. Manfredi AA, Rovere P, Galati G, Heltai S, Bozzolo E, Soldini L, et al. Apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. I. Opsonization by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum*. févr 1998;41(2):205-14.
32. Napirei M, Karsunky H, Zevnik B, Stephan H, Mannherz HG, Möröy T. Features of systemic lupus erythematosus in Dnase1-deficient mice. *Nat Genet*. juin 2000;25(2):177-81.
33. Bodaño A, González A, Ferreiros-Vidal I, Balada E, Ordi J, Carreira P, et al. Association of a non-synonymous single-nucleotide polymorphism of DNASE1 with SLE susceptibility. *Rheumatol Oxf Engl*. juill 2006;45(7):819-23.
34. Hakkim A, Fürnrohr BG, Amann K, Laube B, Abed UA, Brinkmann V, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 25 mai 2010;107(21):9813-8.
35. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 juill 2011;187(1):538-52.
36. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 9 mars 2011;3(73):73ra19.
37. Lood C, Blanco LP, Purmalek MM, Carmona-Rivera C, De Ravin SS, Smith CK, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease. *Nat Med*. févr 2016;22(2):146-53.

38. Kahlenberg JM, Carmona-Rivera C, Smith CK, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus macrophages. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 févr 2013;190(3):1217-26.
39. Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, et al. Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med*. 9 mars 2011;3(73):73ra20.
40. Carmona-Rivera C, Zhao W, Yalavarthi S, Kaplan MJ. Neutrophil extracellular traps induce endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus through the activation of matrix metalloproteinase-2. *Ann Rheum Dis*. juill 2015;74(7):1417-24.
41. Pasoto SG, Ribeiro ACM, Bonfa E. Update on infections and vaccinations in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. sept 2014;26(5):528-37.
42. Hacbarth E, Kajdacsy-Balla A. Low density neutrophils in patients with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and acute rheumatic fever. *Arthritis Rheum*. nov 1986;29(11):1334-42.
43. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*. 17 mars 2003;197(6):711-23.
44. Denny MF, Yalavarthi S, Zhao W, Thacker SG, Anderson M, Sandy AR, et al. A distinct subset of proinflammatory neutrophils isolated from patients with systemic lupus erythematosus induces vascular damage and synthesizes type I IFNs. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 mars 2010;184(6):3284-97.
45. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med*. 5 juill 1979;301(1):5-8.
46. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 4 mars 2003;100(5):2610-5.
47. Lindau D, Mussard J, Rabsteyn A, Ribon M, Kötter I, Igney A, et al. TLR9 independent interferon α production by neutrophils on NETosis in response to circulating chromatin, a key lupus autoantigen. *Ann Rheum Dis*. déc 2014;73(12):2199-207.
48. Palanichamy A, Bauer JW, Yalavarthi S, Meednu N, Barnard J, Owen T, et al. Neutrophil-mediated IFN activation in the bone marrow alters B cell development in human and murine systemic lupus erythematosus. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 févr 2014;192(3):906-18.
49. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. sept 1997;40(9):1725.

50. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* août 2012;64(8):2677-86.
51. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* juin 1992;35(6):630-40.
52. Borba EF, Pereira RM, Velloso ED, Pereira IA, Goncalves CR, Yoshinari NH. Neutropenia associated with myelofibrosis in systemic lupus erythematosus. *Acta Haematol.* 1993;89(2):82-5.
53. Chalayer E, Ffrench M, Cathébras P. Bone marrow fibrosis as a feature of systemic lupus erythematosus: a case report and literature review. *SpringerPlus.* 2014;3:349.
54. Lu M, Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Petri M, Manzi S, Urowitz MB, et al. Non-lymphoma hematological malignancies in systemic lupus erythematosus. *Oncology.* 2013;85(4):235-40.
55. Pundole X, Konoplev S, Oo TH, Lu H. Autoimmune myelofibrosis and systemic lupus erythematosus in a middle-aged male presenting only with severe anemia: a case report. *Medicine (Baltimore).* mai 2015;94(19):e741.
56. Aharon A, Levy Y, Bar-Dayan Y, Afek A, Zandman-Goddard G, Skurnik Y, et al. Successful treatment of early secondary myelofibrosis in SLE with IVIG. *Lupus.* 1997;6(4):408-11.
57. Yamasaki K, Niho Y, Yanase T. Granulopoiesis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* avr 1983;26(4):516-21.
58. Gavand P-E, Serio I, Arnaud L, Costedoat-Chalumeau N, Carvelli J, Dossier A, et al. Clinical spectrum and therapeutic management of systemic lupus erythematosus-associated macrophage activation syndrome: A study of 103 episodes in 89 adult patients. *Autoimmun Rev.* juill 2017;16(7):743-9.
59. Parodi A, Davì S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, et al. Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients. *Arthritis Rheum.* nov 2009;60(11):3388-99.
60. Hartman KR, LaRussa VF, Rothwell SW, Atolagbe TO, Ward FT, Klipple G. Antibodies to myeloid precursor cells in autoimmune neutropenia. *Blood.* 15 juill 1994;84(2):625-31.
61. Currie MS, Weinberg JB, Rustagi PK, Logue GL. Antibodies to granulocyte precursors in selective myeloid hypoplasia and other suspected autoimmune neutropenias: use of HL-60 cells as targets. *Blood.* févr 1987;69(2):529-36.
62. Fitchen JJ, Cline MJ, Saxon A, Golde DW. Serum inhibitors of hematopoiesis in a patient with aplastic anemia and systemic lupus erythematosus. Recovery after exchange plasmapheresis. *Am J Med.* mars 1979;66(3):537-42.

63. Liu H, Ozaki K, Matsuzaki Y, Abe M, Kosaka M, Saito S. Suppression of haematopoiesis by IgG autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol.* juin 1995;100(3):480-5.
64. Bailey FA, Lilly M, Bertoli LF, Ball GV. An antibody that inhibits in vitro bone marrow proliferation in a patient with systemic lupus erythematosus and aplastic anemia. *Arthritis Rheum.* juill 1989;32(7):901-5.
65. Harmon DC, Weitzman SA, Stossel TP. The severity of immune neutropenia correlates with the maturational specificity of antineutrophil antibodies. *Br J Haematol.* oct 1984;58(2):209-15.
66. Hellmich B, Csernok E, Schatz H, Gross WL, Schnabel A. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* sept 2002;46(9):2384-91.
67. Wolach O, Bairey O, Lahav M. Late-onset neutropenia after rituximab treatment: case series and comprehensive review of the literature. *Medicine (Baltimore).* sept 2010;89(5):308-18.
68. Subedi A, Magder LS, Petri M. Effect of mycophenolate mofetil on the white blood cell count and the frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* oct 2015;35(10):1687-92.
69. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):61-4.
70. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 17 nov 2011;365(20):1886-95.
71. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* juill 2009;68(7):1100-4.
72. Gutierrez-Ureña S, Molina JF, García CO, Cuéllar ML, Espinoza LR. Pancytopenia secondary to methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* févr 1996;39(2):272-6.
73. Mori S, Hidaka M, Kawakita T, Hidaka T, Tsuda H, Yoshitama T, et al. Factors Associated with Myelosuppression Related to Low-Dose Methotrexate Therapy for Inflammatory Rheumatic Diseases. *PloS One.* 2016;11(4):e0154744.
74. Whisnant JK, Pelkey J. Rheumatoid arthritis: treatment with azathioprine (IMURAN (R)). Clinical side-effects and laboratory abnormalities. *Ann Rheum Dis.* 1982;41 Suppl 1:44-7.
75. Goldberg R, Irving PM. Toxicity and response to thiopurines in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* juill 2015;9(7):891-900.

76. Katsifis GE, Tzioufas AG, Vlachoyiannopoulos PG, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM, Ioannidis JPA. Risk of myelotoxicity with intravenous cyclophosphamide in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Oxf Engl*. juill 2002;41(7):780-6.
77. Shoenfeld Y, Alkan ML, Asaly A, Carmeli Y, Katz M. Benign familial leukopenia and neutropenia in different ethnic groups. *Eur J Haematol*. sept 1988;41(3):273-7.
78. Weingarten MA, Pottick-Schwartz EA, Brauner A. The epidemiology of benign leukopenia in Yemenite Jews. *Isr J Med Sci*. mai 1993;29(5):297-9.
79. Shaper AG, Lewis P. Genetic neutropenia in people of African origin. *Lancet Lond Engl*. nov 1971;2(7732):1021-3.
80. Mason BA, Lessin L, Schechter GP. Marrow granulocyte reserves in black Americans. Hydrocortisone-induced granulocytosis in the « benign » neutropenia of the black. *Am J Med*. août 1979;67(2):201-5.
81. Reich D, Nalls MA, Kao WHL, Akyzbekova EL, Tandon A, Patterson N, et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet*. janv 2009;5(1):e1000360.
82. Schnabel RB, Baumert J, Barbalic M, Dupuis J, Ellinor PT, Durda P, et al. Duffy antigen receptor for chemokines (Darc) polymorphism regulates circulating concentrations of monocyte chemoattractant protein-1 and other inflammatory mediators. *Blood*. 1 juill 2010;115(26):5289-99.
83. Flesch BK, Curtis BR, de Haas M, Lucas G, Sachs UJ. Update on the nomenclature of human neutrophil antigens and alleles. *Transfusion (Paris)*. 2016;56(6):1477-9.
84. Bruin MC, von dem Borne AE, Tamminga RY, Kleijer M, Buddelmeijer L, de Haas M. Neutrophil antibody specificity in different types of childhood autoimmune neutropenia. *Blood*. 1 sept 1999;94(5):1797-802.
85. Boxer LA, Greenberg MS, Boxer GJ, Stossel TP. Autoimmune neutropenia. *N Engl J Med*. 9 oct 1975;293(15):748-53.
86. Bux J, Kober B, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. Analysis of granulocyte-reactive antibodies using an immunoassay based upon monoclonal-antibody-specific immobilization of granulocyte antigens. *Transfus Med Oxf Engl*. juin 1993;3(2):157-62.
87. Bux J, Chapman J. Report on the second international granulocyte serology workshop. *Transfusion (Paris)*. sept 1997;37(9):977-83.
88. Hadley AG, Byron MA, Chapel HM, Bunch C, Holburn AM. Anti-granulocyte opsonic activity in sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*. janv 1987;65(1):61-5.
89. Kurien BT, Newland J, Paczkowski C, Moore KL, Scofield RH. Association of neutropenia in systemic lupus erythematosus (SLE) with anti-Ro and binding of an

- immunologically cross-reactive neutrophil membrane antigen. *Clin Exp Immunol.* avr 2000;120(1):209-17.
90. Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, Bové A, Akasbi M, Belenguer R, et al. Prevalence and clinical relevance of autoimmune neutropenia in patients with primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* avr 2009;38(5):389-95.
 91. Schneeberger E, Citera G, Heredia M, Maldonado Cocco J. Clinical significance of anti-Ro antibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* avr 2008;27(4):517-9.
 92. He J, Ding Y, Feng M, Guo J, Sun X, Zhao J, et al. Characteristics of Sjögren's syndrome in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* juin 2013;52(6):1084-9.
 93. Beyan E, Beyan C, Turan M. Hematological presentation in systemic lupus erythematosus and its relationship with disease activity. *Hematol Amst Neth.* juin 2007;12(3):257-61.
 94. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* juill 1991;80(291):605-12.
 95. Dias AMB, do Couto MCM, Duarte CCM, Inês LPB, Malcata AB. White blood cell count abnormalities and infections in one-year follow-up of 124 patients with SLE. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2009;1173:103-7.
 96. Miranda-Hernández D, Cruz-Reyes C, Monsebaiz-Mora C, Gómez-Bañuelos E, Ángeles U, Jara LJ, et al. Active haematological manifestations of systemic lupus erythematosus lupus are associated with a high rate of in-hospital mortality. *Lupus.* 1 mai 2017;26(6):640-5.
 97. Michel M, Lee K, Piette J-C, Fromont P, Schaeffer A, Bierling P, et al. Platelet autoantibodies and lupus-associated thrombocytopenia. *Br J Haematol.* nov 2002;119(2):354-8.
 98. Martin M, Guffroy A, Argemi X, Martin T. [Systemic lupus erythematosus and lymphopenia: Clinical and pathophysiological features]. *Rev Med Interne.* sept 2017;38(9):603-13.
 99. Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, Silverman ED. Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: a prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr.* juin 2003;142(6):678-83.
 100. Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME. Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* sept 2009;1173:108-23.
 101. Ballanti E, Perricone C, Greco E, Ballanti M, Di Muzio G, Chimenti MS, et al. Complement and autoimmunity. *Immunol Res.* juill 2013;56(2-3):477-91.
 102. Biesecker G, Lavin L, Ziskind M, Koffler D. Cutaneous localization of the membrane attack complex in discoid and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 4 févr 1982;306(5):264-70.

103. Sjöwall C, Olin AI, Skogh T, Wetterö J, Mörgelin M, Nived O, et al. C-reactive protein, immunoglobulin G and complement co-localize in renal immune deposits of proliferative lupus nephritis. *Autoimmunity*. mai 2013;46(3):205-14.
104. Gandino IJ, Scolnik M, Bertiller E, Scaglioni V, Catoggio LJ, Soriano ER. Complement levels and risk of organ involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000209.
105. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. oct 2001;44(10):2350-7.
106. Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:174-82.
107. Lee S-W, Park M-C, Lee S-K, Park Y-B. Adjusted neutropenia is associated with early serious infection in systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. mai 2013;23(3):509-15.
108. Castillo-Martínez D, Amezcua-Guerra LM, Bojalil R. Neutropenia and the risk of infections in ambulatory patients with systemic lupus erythematosus: a three-year prospective study cohort. *Lupus*. août 2011;20(9):998-1000.
109. Lertchaisataporn K, Kasitanon N, Wangkaew S, Pantana S, Sukitawut W, Louthrenoo W. An evaluation of the association of leukopenia and severe infection in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. avr 2013;19(3):115-20.
110. Merayo-Chalico J, Gómez-Martín D, Piñeirúa-Menéndez A, Santana-De Anda K, Alcocer-Varela J. Lymphopenia as risk factor for development of severe infections in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *QJM Mon J Assoc Physicians*. mai 2013;106(5):451-7.

Université
de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MEYER Prénom : Aurore

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

« J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète. »

Signature originale :

A. Meyer

A Strasbourg, le 25 07 18

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RESUME :

La neutropénie est fréquente dans le lupus érythémateux disséminé mais sa prévalence exacte, ses causes et conséquences sont mal définies.

Ce travail de thèse a analysé à travers la large cohorte franco-germanique LBBR (Lupus biobanque du Rhin supérieur) de 998 patients lupiques, la prévalence de la neutropénie dans le lupus et les caractéristiques des patients neutropéniques. L'association entre 47 variables socio-démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques et la neutropénie a ainsi été étudiée.

Une prévalence de la neutropénie de 21 % a été observée, proche de celle de la littérature. La neutropénie était fortement associée à la lymphopénie et à la thrombopénie permettant de définir un sous-type de patients présentant une forme hématologique de la pathologie et soulignant un probable mécanisme physiopathologique commun aux cytopénies. Dans un sous-groupe de patients présentant une neutropénie chronique, une positivité plus fréquente des anticorps anti-SSA a été mise en évidence, corroborant l'hypothèse d'une réactivité croisée des anticorps anti-SSA vis-à-vis d'un antigène de surface des polynucléaires neutrophiles. Cette étude suggère également que la neutropénie ne soit pas un facteur de risque d'infections dans le lupus érythémateux disséminé.

Rubrique de classement : médecine interne

Mots-clés : neutropénie, lupus érythémateux disséminé, LBBR

Président :

Pr Anne-Sophie Korganow

Assesseurs :

Pr Emmanuel Andrès

Pr Thierry Martin

Dr Laure Villeval-Federici

Adresse de l'auteur :

14 rue de Dambach, 67100 Strasbourg